

УДК 619:579

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ САМЦОВ КРЫС И ЭМБРИОНАЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ ИХ ПОТОМСТВА

Павленко А.Ю, 5 курс, факультет биотехнологии и экологического контроля

Научный руководитель: к.б.н., доц. Волошина О.С.

Национальный университет пищевых технологий, Киев

С резким повышением заболеваемости туберкулезом в Украине отмечается значительный рост его внелегочных форм, в частности, туберкулеза репродуктивных органов. Количество больных туберкулезом гениталий в разных странах неодинакова и зависит, прежде всего от общего поражения населения туберкулезом. За последние 10-12 лет в Украине увеличилось количество пациенток, больных туберкулезом гениталий, а основным контингентом больных с таким диагнозом есть женщины в возрасте от 25 до 40 лет. Обществу не безразлично состояние здоровья женщин и детей, которые рождаются у больных туберкулезом матерей. Поэтому вопрос лечения беременных женщин и рожениц остается актуальным. Целью лечения является восстановление здоровья беременной женщины, избежание вредного воздействия туберкулезного процесса у матери и средств его терапии на плод и доведение беременности до физиологических родов [1].

Согласно рекомендациям международных медицинских организаций и мировым опытом, наиболее приемлемыми среди антимикобактериальных препаратов с точки зрения эффективности и относительной безопасности являются препараты изониазида, рифампицина, этамбутола и пипразинамида. Для комплексного воздействия на возбудителя активно используют комбинированную терапию, которая позволяет достигать быстрого бактерицидного эффекта за счет действия на различные цепочки жизненного цикла микобактерий. Но, несмотря на это, накоплен значительный массив данных о токсикологических последствиях применения указанных средств и, особенно, их комбинаций. Поэтому актуальным является детальное изучение механизмов действия противотуберкулезных лекарственных средств (ПТЛС) при условии их совместного и нарезного введения с точки зрения прогнозирования конкурентного взаимодействия препаратов и разработки обоснованных подходов к профилактике их негативного воздействия на репродуктивные органы [2].

Целью данной работы было изучение гонадотоксического действия ПТЛС на примере половозрелых крыс.

В работе использовали ПТЛС I ряда: этамбутол, пипразинамид, рифампицин, изониазид и их комбинацию. Контролем служил 1% крахмальный гель. Для исследований использовали самцов и самок крыс линии Вистар, которые согласно Руководства ICH S5 (R) является лучшим видом для достижения цели данного исследования.

Крысята-самцы были разделены на 6 групп по 6 особей в каждой до периода наступления половой зрелости и спаривания. В период спаривания

самцы были рассажены в индивидуальные клетки и в них было подсажено по 2 самки.

Через 60 дней повторных вводов (период сперматогенеза с учетом срока созревания сперматозоидов в эпидидимиси), крысы всех групп дымилась с интактными самками (в соотношении самец: самка - 1:2) в течение 14 дней (примерно 2-3 эстральных цикла).

Через 14 дней спаривания, самок подвергали эвтаназии дислокацией шейных позвонков и проводили лапаротомию. После лапаротомии извлекали рога матки с яичниками, определяли количество желтых тел в яичниках, мест имплантаций в матке, количество живых плодов и таких, которые в стадии резорбции. Эти данные использовали для определения показателей до- и постимплантационной гибели согласно общепринятым методам [3].

Статистический анализ результатов эксперимента проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Данные представляли как среднее значение \pm ошибка среднего ($M \pm m$). Разницу между исследуемыми показателями считали статистически достоверным при значении $p < 0,05$.

Результаты исследований показали, что введение комбинации ПТЛС, приводило к снижению фертильности самцов. С 12 парованих самок забеременела только одна, в то время как в контроле индекс оплодотворяющей способности составил 92%. Данные свидетельствуют, что эти события связаны с наличием в комбинации этамбутола и, возможно, изониазида, поскольку плодовитость самок, которые порознь получали упомянутые препараты, снижалась по сравнению с контролем на 86% и 30% соответственно. Это может быть связано как с инкреторным (стероидогенным), так и с сперматотоксичным влиянием указанных препаратов и их комбинации на организм животных.

Уровень эмбриональной смертности у самок, оплодотворенных самцами, которые подвергались воздействию ксенобиотиков, является одним из интегральных показателей, характеризующих генеративную функцию.

Показатели эмбриональной смертности в разные периоды эмбрионального развития потомства самцов, которым в течение сперматогенеза вводили противотуберкулезные средства, представленные в таблице 1.

Результаты наблюдения показывают, что при введении врозь рифампицина, изониазида и пиразинамида не происходит существенных нарушений эмбриогенеза, которые определяются по показателям смертности как в доимплантационной период, так и в период после имплантации. Процент общей смертности в этих группах находился практически на уровне контроля и не выходил за пределы физиологической нормы для крыс.

В то же время у самок, которые дымилась с самцами, и получали этамбутол наблюдали значительное повышение уровня доимплантационной смертности, которая составила 53%. Среди животных, которым вводили комбинацию противотуберкулезных препаратов было оплодотворена только одна самка, при этом до-и постимплантационная смертность составили 62,5 и 100%.

Таблица 1 – Показатели эмбриогенеза на 20-й день беременности интактных самок крыс, оплодотворенных самцами

Группа животных	Кол-во беременных в группе	Кол-во желтых тел в яйчниках	К-во мест имплантации	Смертность плодов до имплантации		Смертность плодов после имплантации		Общая смертность, %	Кол-во живых плодов, абс. (%)
				Абс.	%	Абс.	%		
Этамбутол, 150 мг/кг	4	34	16	18	53	1	6	56	15 (94)
Рифампицин, 74 мг/кг	10	116	111	5	4	1	0,9	5	110 (99)
Изониазид, 62 мг/кг	8	93	86	7	7,5	11	13	19	75 (87)
Пиразинамид, 217 мг/кг	10	125	112	13	10	11	10	19	101 (90)
Совместное введение ПТЛС	1	8	3	5	62,5	3	100	100	0 (0)
Контроль	11	123	110	13	11	3	0,3	13	107 (97)

Таким образом, совместное введение ПТЛС вызывает снижение фертильности крыс-самцов по индексу оплодотворяющей способности (8,33%), уменьшение плодовитости, оплодотворенных ими самок (на 97%), значительный рост уровня до- и постимплантационной смертности эмбрионов (на 62,5 и 100% соответственно). Ключевая роль в реализации репродуктивной токсичности комбинации противотуберкулезных средств по указанным выше показателям относится к этамбутолу и изониазиду.

Библиографический список

1. Польова С.П. Принципи і методи сучасного лікування туберкульозу жіночих органів // Клін. та експерим. патологія. – 2005. – №4. – С. 52-55.
2. Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуальных режимах химиотерапии. — М., 2004. — 208 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів/ Методичні рекомендації // За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 527 с.

IMPACT OF TUBERCULOSIS DRUGS ON REPRODUCTIVE FUNCTION IN MALE RATS AND EMBRYONIC ABILITY TO THEIR OFFSPRING

Pavlenko A.U., Voloshuna O.S.

This paper has been investigated hepatotoxic effects of anti-TB drugs on example rats. Established that the main role in the toxicity of ethambutol and isoniazid given, as evidenced by data emriohenezu: reduced fertility of males, females and fertility to higher pre-and post implantation mortality of embryos.