



гепарином, центрифугували 15 хвилин при 3000 об/хв, відокремлювали плазму від формених елементів. Суспензію еритроцитів отримували триразовим промиванням фізіологічним розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:10. Стан ПОЛ оцінювали за вмістом в еритроцитах малонового альдегіду (МА) та дієнових кон'югатів (ДК), системи АОЗ – за рівнем каталази.

Внаслідок проведених досліджень виявлено, що показники вільнорадикального гомеостазу в еритроцитах щурів впродовж дослідженої частини доби періодично змінюються. Мезор ритму МА зростав з  $43,60 \pm 1,994$  до  $51,92 \pm 1,484$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), амплітуда коливань збільшувалася на 32,2% відносно такої в інтактних тварин. Середній рівень ритму ДК також достовірно змінювався – з  $2,17 \pm 0,023$  до  $2,97 \pm 0,032$  E<sub>232</sub>/мл,  $p < 0,001$ , амплітуда зростала на 17,9%. Такі зміни супроводжувалися зниженням активності ферменту системи АОЗ каталази. Впродовж всього досліджуваного періоду активність каталази у щурів порівняно з інтактними тваринами була вірогідно меншою. Мезор ритму зменшувався з  $2,08 \pm 0,032$  до  $1,67 \pm 0,059$  мкмоль/хв·мл ( $p < 0,001$ ). Амплітуда коливань хронограми зростала в 2,8 раза.

Отже, аналіз хроноритмів показників про- та антиоксидантної систем еритроцитів щурів за умов іммобілізаційного стресу виявив активацію ПОЛ на фоні недостатності АОЗ, що супроводжується ознаками десинхронозу.

**Унгурян Т. М.**

### **ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ЕКЗОГЕННОГО ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ НА НИРКОВІ ФУНКЦІЇ ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК**

*Кафедра фармакології*

*Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»*

Гостре пошкодження нирок (ГПН) – один із найбільш небезпечних патологічних станів, який є ускладненням гострої травми, ішемії, дії нефротоксичних агентів, або в якості латентного випадку, який виявляється лише після настання прогресуючої азотемії. Важкі порушення водно-електролітного й азотного обміну є основними патогенетичними факторами, що визначають високу летальність. Основою медичної допомоги при ГПН залишається швидке розпізнавання з наступною ранньою оптимізацією гемодинаміки, запобігання дії нефротоксинів і лікування основної причини. Важливим питанням є розробка нових діагностичних засобів, в тому числі біомаркерів перебігу ГПН та вдосконалення методів лікування. Особливу увагу привертає глікопротеїн плазми крові церулоплазмін, який відіграє важливу роль в метаболізмі заліза, міді, біогенних амінів, володіє антиоксидантними, мембранопротекторними та антиоксидантними властивостями, покращує гемопоез, ангиогенез та імунний статус організму.

Метою дослідження було вивчення впливу церулоплазміну на функціональний стан нирок за умов гострого пошкодження.

Дослідження проводили на 28 нелінійних статевозрілих білих щурах масою 160-220 г, яких утримували в стандартних умовах віварію з вільним доступом до води та їжі. Тварин було розподілено на чотири групи (n=7): 1 – інтактні тварини, 2 – модельна патологія, 3 – тварини отримували церулоплазмін, тваринам 4-ї групи вводили препарат з наступним моделюванням ГПН. Для дослідження взяли препарат церулоплазміну вітчизняного виробництва Біоцерулін (фармацевтичне об'єднання «Біофарма»), який вводили внутрішньочеревно 1 раз на добу протягом 3 діб в дозі 7 мг/кг. ГПН моделювали шляхом внутрішньом'язевого введення 50% розчину гліцеролу в дозі 8 мг на кг маси тіла. Евтаназію тварин здійснювали на 24 год розвитку ГПН шляхом декапітації під легкою ефірною анестезією. Усі дослідження виконували згідно Директиви Європейського союзу про захист тварин, що використовуються в наукових цілях (2010 р.). В сечі та плазмі крові визначали концентрацію креатиніну, білку, іонів натрію та калію. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS Statistics 17.0.

За результатами дослідження встановлено, що профілактичне застосування екзогенного церулоплазміну протягом 3-х днів призводило до збільшення діурезу в 1,9 рази ( $p \leq 0,01$ ), підвищення клубочкової фільтрації в 4,7 рази ( $p \leq 0,01$ ), зменшення екскреції білка в 1,6 рази ( $p \leq 0,01$ ) та іонів натрію в 2,2 рази ( $p \leq 0,01$ ) та екскреції калію в 1,5 рази ( $p \leq 0,01$ ), у порівнянні із модельною патологією. Таким чином, профілактичне застосування церулоплазміну сприяє захисту нирок від пошкоджувальних факторів.

**Bukataru Yu.S.**

### **INFLUENCE OF THE DERIVATIVE OF 2-BENZAMIDO-2-(2-OXOINDOLIN-3-ILIDEN) ACETIC ACID ON THE ACTIVITY OF FREE-RADICAL PROCESSES IN TRAUMATIC BRAIN INJURY**

*Department of Pharmacology*

*Higher State Educational Establishment of Ukraine  
«Bukovinian State Medical University»*

Traumatic brain injury (TBI) is the most severe and serious pathological condition in the structure of traumatism. Acute period of traumatic disease (TD) is a typical pathological process, called posttraumatic endogenous intoxication (traumatic toxicosis). One of the main pathogenesis factors in acute period of TD in TBI is cerebral hypoxia, which leads to progressive brain tissue acidosis, intracellular edema and depletion of the macroergic compounds pool. In its turn, the processes of are intensified of cell membranes damage, primarily – by lipid peroxidation (LPO), free radical destruction of proteins, inactivation of enzymes and microcirculatory disorders.



The aim of the study was to establish the impact of 2-benzamido-2-(2-oxoindolin-3-ylidene) acetic acid derivative ZNM on the activity of free radical processes in TBI rats.

The research was conducted on 32 white nonlinear mature male rats weighting 180-200 g, divided into 4 groups (n = 8): the first group was injected intraperitoneally the substance ZNM in a dose of 15 mg/kg in the form of an aqueous suspension stabilized by Tween 80 prior the TBI of moderate severity modeling; the second group was administered prior the TBI the reference drug mexidol in a dose of 100 mg/kg; the third (control) group was administered an equivalent amount of solvent; the fourth group – intact control (ether anesthesia without TBI). TBI of moderate severity was modeled under the ether anesthesia with a standardized weight-drop device (0.0495 kg, 0.315 J) inducing a focal blunt injury over the unprotected parietal-occipital head area. Drugs were administered in prophylactic and therapeutic regimen 3 days before (last - 30 minutes prior TBI) and 2 days after it, after which the animals were decapitated under the light ether anesthesia. The animals were kept under the standard vivarium conditions at a constant temperature and humidity with free access to food and water. All manipulations were carried out in accordance with European Union Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes.

To study the free radical processes the plasma and homogenates of the animals' brain were used. Activity of lipid peroxidation was evaluated by the content of malonaldehyde (MDA) and protein peroxidation – by the level of oxidatively modified proteins (OMB). Antioxidant system (AOS) was evaluated by the activity of catalase (CAT), ceruloplasmin level (CP) and SH-groups level. The degree of the cellular energy metabolism disturbances in brain was evaluated by the activity of succinate dehydrogenase (SDH). Statistical analysis of the results was performed using SPSS Statistics 17.0 and Microsoft Excel 2013. Statistical significance was evaluated using parametric Student's t-test (for normal distribution) and non-parametric Mann-Whitney U-test (in case of non-normal distribution). The critical level of significance was accepted with  $p \leq 0.05$ .

It was experimentally established that TBI is accompanied by a decrease of the antioxidant brain defense, manifested by the deficiency of antioxidant enzymes and non-enzymatic components of AOS. Thus, in the model pathology (TBI) group a decreased activity of CAT by 2.6 times in plasma, and by 1.6 times – in the brain homogenates was registered. It was accompanied by the increased level of lipid peroxidation product MDA in blood plasma by 2.2 times and in brain homogenates – by 1.5 times; and an analogous increase of protein peroxidation products (OMB) level both in blood plasma (by 2.2 times) and in brain homogenates (by 1.6 times). Blood level of SH-groups decreased by 2.6 times. The activity of SDH in brain homogenates was decreased by 8.5 times, indicating the significant disturbance of aerobic metabolism in the central nervous system cells, corresponding to expected changes by the literature data.

However, in the group of rats administered with the substance ZNM, a normalization of free radical oxidation of macromolecules and AOS activity after TBI was observed. Use of ZNM significantly reduced the level of MDA both in plasma and in brain structures (by 40.8% and 17.1% respectively) and OMB level to the control indices. CP content in plasma decreased by 19.6% and fit the control level, the content of SH-groups increased by 1.6 times. CAT activity increased in blood plasma and didn't differ significantly from that of control in brain homogenates. Under the influence of ZNM the SDH activity in brain structures increased by 2.5 times.

Thus, the substance ZNM with antihypoxic activity normalizes the state of prooxidant-antioxidant balance in the brain structures and in the whole organism of animals with TBI and improves energy metabolism in the cells of central nervous system. This suggests that the derivative of 2-benzamido-2-(2-oxoindolin-3-ylidene) acetic acid ZNM has antioxidant and cerebroprotective properties.

The action of substance ZNM coincides with the effect of reference drug mexidol. Although the substance ZNM slightly concedes to antioxidant effect of mexidol in reduction of the lipid peroxidation in brain cells, but exceeds the effect of mexidol in normalization of protein peroxidation in the cells of brain and MDA level in blood plasma. Concerning other investigated parameters in blood plasma and brain structures, any of significant difference between the actions of ZNM and mexidol wasn't revealed.

Obtained results confirm the antioxidant and cerebroprotective properties of substance ZNM under the conditions of closed brain injury of moderate severity, contributing to normalization of the prooxidant-antioxidant balance in plasma and brain of rats and improving energy metabolism in cells of the central nervous system. The derivative of 2-benzamido-2-(2-oxoindolin-3-ylidene) acetic acid ZNM doesn't concede significantly to the effect of reference drug mexidol under the conditions of a closed traumatic brain injury of moderate severity in the normalization of energy metabolism in nerve cells of rats and prooxidant-antioxidant balance in plasma and brain.

**Drachuk V.M., Zamorskii I.I., Goroshko O.M.\***

#### **EFFICACY OF GLUTATHIONE FOR THE PROPHYLACTICS OF GENTAMICIN NEPHROTOXICITY**

*Department of Pharmacology*

*Department of Pharmacy\**

*Higher State Educational Establishment of Ukraine*

*«Bukovinian state medical University»*

Gentamicin is an antibiotic from the aminoglycosides group which is widely used in treatment of infections caused by gram-negative microorganisms. Nephrotoxic effect of gentamicin causes development of nephropathy in 19-25% of cases, significantly restricting its use. Reabsorption of gentamicin in proximal tubules and its interaction with membrane phospholipids causes destabilization of cellular membranes followed by mitochondria damage and development of oxidative stress [Jabbari M., 2011]. Taking into account the role of oxidative stress in the development