

## Реферати

**ПОШУК І СТВОРЕННЯ АНАЛЬГЕТИКІВ  
ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ**

Левашова О. Л., Гапоненко В. П.

У даному повідомленні наведено результати вивчення фармакологічної активності сумарних флавоноїдних препаратів (субстанцій), отриманих з рододендрона жовтого (*Rhododendron Luteum Sweet.*) і звіробою звичайного (*Hypericum perforatum L.*). Вплив флавоноїдних речовин, представлених групою кверцетину, кемпферолу, мірицетину, на більшову чутливість вивчався в дослідах на мишах за загальноприйнятим тестом гарячої пластинки. Досліджуваним тваринам вводили речовини внутрішньочеревно в дозах 25-100 мг / кг. Зміни порогу больової чутливості (ПБЧ) реєстрували в динаміці. Встановлено, що всі досліджувані речовини подовжують ПБЧ, при цьому вираженість знеболюючої дії залежить від дози. Максимальне подовження ПБЧ настає через 30 хвилин після введення речовин, що дозволило обчислити графічно ЕД50 для кожного з них на рівні максимального ефекту. Аналіз величин ЕД50 показав, що сумарні флавоноїдні препарати, отримані з рододендрона жовтого (ЕД50 становить 22.0 мг/кг) і звіробою звичайного (ЕД50 – 21.0 мг/кг) володіють вираженою і рівнозначною знеболюючою дією. Сумарний флавоноїдний препарат з рододендрона жовтого (рододендрин) являє собою кристалічну суму флавоноїдів, агліконами яких є кверцетин, мірицетин, кемпферол, а вуглеводними компонентами - L-арабіноза, L-рамноза, D-галактоза. До складу запропонованого нами поліфенольного комплексу звіробою (ПФК) входить до 65% флавоноїдів, 35% складають катехіни, ксантони, оксикоричні кислоти, діантрони та ін. ПФК, як активний фармакологічний інгредієнт, входить до складу комплексного рослинного препарату Фітоліт, який застосовується при лікуванні сечокам'яної хвороби і хронічних запальних захворювань сечовивідних шляхів. Отримані дані доповнюють і збагачують спектр фармакологічних ефектів флавоноїдних сполук і рослин, що містять їх, що є важливою обставиною в їх терапевтичному використанні, а також свідчить на користь вишукування та створення нових ефективних і безпечних знеболюючих засобів серед речовин природного походження.

**Ключові слова:** флавоноїди, анальгетики, природне походження.

Стаття надійшла 6.03.2015 р.

**RESEARCH AND DEVELOPMENT OF NATURAL  
ANALGETICS**

Levashova O. L., Gaponenko V. P.

This report presents results from the study of pharmacological activity of total flavonoid content (substances) received from yellow rhododendron (*Rhododendron luteum Sweet.*) and common St. John's wort (*Hypericum perforatum L.*). Influence of flavonoid substances represented by group of quercetin, kaempferol, myricetin, on pain sensitivity, was studied on mice using conventional hot plate test. The test animals were injected intraperitoneally at doses of 25-100 mg / kg. Changes in pain threshold (PT) were recorded in the dynamics. It was found that all the studied substances increase PT, thus expression of analgesic effect is dose-dependent. Maximal pain threshold elongation occurs after 30 minutes after the injection of substances allowing calculating graphically ED50 for each of them at the level of the maximal effect. Analyze of ED50 values showed that total flavonoid preparations derived from yellow rhododendron (ED50 of 22.0 mg / kg) and common St. John's wort (ED50 - 21.0 mg / kg) have significant and equivalent analgesic effects. Total flavonoid preparation from rhododendron yellow (rododendrin) represents the crystalline sum of the flavonoid. Aglycones presented by quercetin, myricetin, kaempferol, and carbohydrate components are L-arabinose, L-rhamnose, D-galactose. The composition of proposed polyphenol complex of Hypericum (PFC) contains up to 65% flavonoids, 35% are catechins, xanthenes, hydroxycinnamic acids, dianthrone and others. PFC as pharmacological active ingredient includes in the herbal complex preparation Phytolium used in the treatment of urolithiasis and chronic inflammatory diseases of the urinary tract. The obtained data complete and enrich the range of pharmacological effects of these compounds and the plants containing them, which is an important factor in their therapeutic use and also indicate possibility of further research and creation of new effective and safe analgesics among the substances of natural origin.

**Key words:** flavonoids, analgesics, natural origin.

Рецензент Бобирьев В.М.

УДК 612.616: 616 – 092.4

Г. А. Лісова

ДВНЗ «Прикарпатський національний університет ім. В. Стефаника», м. Івано-Франківськ

**ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ЯЄЧКУ В УМОВАХ БЛОКАДИ КРОВОТОКУ  
АРТЕРІЄЮ СІМ'ЯВИНОСНОЇ ПРОТОКИ**

В експерименті на щурах із застосуванням гістологічних, морфометричних і електронномікроскопічних методик досліджено особливості цитологічних змін в яєчку за умов блокади кровотоку артерією сім'явиносною протокою, другою за просвітом артерії, що приймає участь в кровопостачанні яєчка. У 25% звивистих сім'яних трубочок виявлено значні розлади сперматогенезу із вірогідним зменшенням кількості сперматоцитів і сперматид та об'єму ядер інтерстиційних ендокриноцитів.

**Ключові слова:** блокада кровотоку артерією сім'явиносною протокою, яєчко, сперматогенез.

*Робота є фрагментом НДР "Морфофункціональний стан передміхурової залози і яєчка у чоловіків репродуктивного віку в нормі та в умовах патології" (№ державної реєстрації 0109U008162).*

Вазектомія на протязі тривалого часу залишається одним із важливих способів контрацепції [2, 4, 7, 8]. Разом з тим в літературі з клінічної андрології при описі техніки вазектомії не вказується на те, чи зберігається при цьому кровоток артерією сім'явиносною

протоки, яка за просвітом є другою артерією, що кровопостачає яєчко. Тому дослідження впливу блокади цієї артерії на сперматогенез є важливим питанням, так як в разі необхідності відновлення прохідності сім'яної протоки при повторному шлюбі розведеного чоловіка виникає питання про його репродуктивну здатність [3, 5, 6].

**Метою** роботи було з'ясування характеру цитологічних змін в яєчку в умовах блокади кровотоку артерією сім'яної протоки.

**Матеріал та методи дослідження.** Експерименти проведені на 33 білих лабораторних щурах – самцях лінії Вістар масою 150-180 г. Тварини були розподілені на 4 групи. Яєчка щурів першої групи (6 тварин) було використано в якості контролю. У тварин другої, третьої і четвертої групи ( по 9 тварин у кожній) накладали лігатуру на артерію сім'яної протоки зліва [2]. Через 1, 7, 30 діб після операції здійснювали евтаназію тварин шляхом передозування наркозу. Для гістологічних досліджень шматочки тканин яєчка фіксували в розчині Буена, поміщали в парафінові блоки, зрізи з яких фарбували гематоксиліном і еозином та реактивом Шифф-йодна кислота з дофарбуванням гематоксиліном Ерліха. В гістологічних препаратах яєчка визначали: діаметр звивистих сім'яних трубочок (у мкм), ступінь пошкодження клітин сперматогенного епітелію в них (%), кількість клітин сперматогенного епітелію, які трапляються на VII стадії циклу, об'єм ядер інтерстиційних ендокриноцитів (у мкм<sup>3</sup>). Електронномікроскопічне дослідження структур яєчка проводили за загальноприйнятою методикою. Зрізи вивчали за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ – 125 К із наступним фотографуванням при збільшенні від 4000 до 16000 разів.

Утримування, вигодовування та евтаназія відповідали чинним міжнародним вимогам щодо гуманного відношення до тварин (Страсбург 1986) і загальноприйнятим національним нормам біоетики (Київ, 2001). Комісією з питань біоетики Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Статистичний аналіз проводили за допомогою комп'ютерної системи STATISTICA for Windows®, попарне порівняння результатів здійснювали методами непараметричного аналізу з використанням критерію Манна-Уїтні. Різницю між показниками вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Через одну добу після виключення з кровотоку артерії сім'яної протоки, діаметр звивистих сім'яних трубочок, порівнюючи з контролем, не змінюється і становить  $(197,80 \pm 4,40)$  мкм. Власна оболонка частини з них розшарована, спостерігається редукція шарів клітин сперматогенного епітелію, що змістилися в просвіт трубочок. Цитоплазма підтримувальних епітеліоцитів вакуолізована, в сперматоцитах – каріорексис. Кількість сперматоцитів на стадії пахітени та сперматид 7-го етапу розвитку достовірно зменшилась. Число останніх становить  $843,40 \pm 13,60$ . Звертає на себе увагу той факт, що кількість звивистих сім'яних трубочок звичайної будови зменшилась до 50%, з'явилися 32% трубочок із легким та 16% - із важким ступенем пошкодження клітин.

В інтерстиційній тканині яєчка наявний набряк і вакуолізація цитоплазми частини інтерстиційних ендотеліоцитів. Об'єм їх ядер становить  $(84,80 \pm 2,30)$  мкм<sup>3</sup>.

Через 7 діб після перев'язки артерії сім'яної протоки діаметр звивистих сім'яних трубочок зменшився до  $(155 \pm 3,40)$  мкм. У 15 % трубочок наявний тяжкий ступінь пошкодження клітин з перетворенням їх у клітинний детрит. Достовірно зменшилась кількість сперматоцитів на стадії прелептотени (до  $215,30 \pm 3,20$ ), сперматоцитів на стадії пахітени (до  $262,60 \pm 4,00$ ) та сперматид 7-го етапу розвитку (до  $721,20 \pm 11,00$ ). В цих умовах об'єм ядер інтерстиційних ендокриноцитів становить  $(81,50 \pm 3,00)$  мкм<sup>3</sup>.

Через 30 діб від початку досліду діаметр звивистих сім'яних трубочок зменшений до  $(131,8 \pm 3,7)$  мкм у середньому. У частині трубочок цитоплазма клітин сперматогенного епітелію вакуолізована, а її ядра пікнотичні. Помітно зменшується загальна кількість клітин сперматогенного епітелію різних генерацій порівняно з контролем (рис. 1 а, б), зокрема, сперматоцитів на стадії прелептотени – до  $170,60 \pm 3,18$ , сперматоцитів на стадії пахітени – до  $218,40 \pm 2,90$ , а сперматид 7-го етапу розвитку – до  $530,00 \pm 8,70$  ( $p < 0,05$ ). Більш вираженими є вогнищева лімфоцитарна інфільтрація та проліферація інтерстиційної тканини, зокрема, фібробластів. Ядра частини інтерстиційних ендокриноцитів деформовані, їх об'єм зменшений до  $(77,35 \pm 3,2)$  мкм<sup>3</sup>, цитоплазма редукована. Процентний вміст звивистих сім'яних трубочок із різним ступенем пошкодження клітин сперматогенного епітелію становить: легкий ступінь – 26%,

важкий – 15%, спустошені трубочки – 10%, звичайну будову зберігають 49% звивистих сім'яних трубочок.

За даними електронної мікроскопії перев'язка артерії сім'яиносної протоки на 30 добу експерименту призводить в ядрах міоїдних клітин власної оболонки звивистих сім'яних трубочок до периферичної конденсації хроматину. Контури цитолемі міоїдних клітин нерівні, формують інвагінації. В мітохондріях - редукція гребенів, розширені каналці ендоплазматичної сітки, міофіламенти не визначаються. Базальна мембрана сперматогенного епітелію нерівномірно розширена. Хроматин в ядрах підтримувальних епітеліоцитів розташований дифузно, перинуклеарний простір нерівномірно розширений. В цитоплазмі клітин збільшується кількість везикул зі світлим вмістом, наявні включення жиру. Частина мітохондрій неправильної форми, з просвітленим матриксом. В з'єднувальному апараті клітин розширені цистерни ендоплазматичної сітки, мікрофіламенти не визначаються, контури цитолемі не чіткі. В ядрах сперматогоній хроматин розташований нерівномірно, перинуклеарний простір розширений. Цитоплазма багата везикулами, гребені мітохондрій деформовані. Такого ж характеру ультраструктурні зміни наявні в сперматоцитах і сперматидах. В інтерстиційних ендокриноцитах ядро неправильної форми, хроматин сконцентрований нерівномірно, цитоплазма клітин багата краплями жиру, вакуолізована, гребені мітохондрій редуковані. В гемокапілярах яєчка в умовах блокади артерії сім'яиносної протоки ядро ендотеліоцитів деформоване, з периферичною конденсацією хроматину, цитоплазма просвітлена, цитоплазматичні органели не визначаються, просвіт капілярів звужений.

Не зважаючи на переваги інших методів планування сім'ї, вазектомія на протязі тривалого часу залишається одним із важливих способів контрацепції [2, 7]. Безпечність, простота і ефективність методу роблять його привабливим як для пацієнта, так і хірурга. Але резекція сім'яиносної протоки блокує кровоток в одноімennій артерії та структурні зміни в яєчку при цьому залишилися не дослідженими.

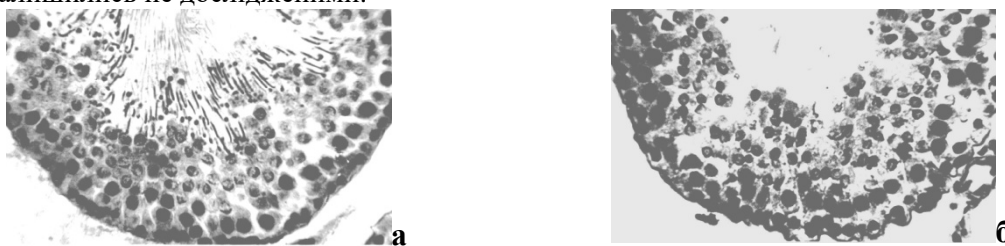


Рис.1. Звивисті сім'яні трубочки яєчка щура в нормі (а). Редукція шарів клітин (б) через 30 діб після блокади кровотоку в артерії сім'яиносної протоки. Забарвлення зрізів ШИК-гематоксиліном. Мікрофотографія. Зб.: об.90, ок. 10.

Отримані нами в процесі експерименту результати свідчать про те, що блокада артерії сім'яиносної протоки призводить до структурних змін як у звивистих сім'яних трубочках, так і в стромі яєчка, які нарастають із тривалістю дослідження. Їх співставлення із даними інших авторів [2, 8], які вивчали вплив резекції сім'яиносної протоки на яєчко, свідчить про те, що вони в наших дослідженнях з блокадою кровотоку в артерії сім'яиносної протоки є менш вираженими [1, 3, 4].

#### Висновок

Блокада кровотоку артерією сім'яиносної протоки призводить до вогнищевих гістологічних змін в яєчку, характер яких корелює із тривалістю експерименту. Зменшення кількості клітин сперматогенного епітелію у звивистих сім'яних трубочках зумовлено як прямою дією на сперматогенез циркуляторної гіпоксії, так і порушенням структур гематотестикулярного бар'єру.

*Перспективи подальших досліджень* у даному напрямку полягає у вивченні цитогістологічних змін в яєчку в умовах корекції сперматогенезу при блокаді як сім'яиносної протоки, так і одноімennій артерії.

#### Список літератури

- Griculjak B. V. Karakter ul'trastrukturnih zmin v jaeckhu pislja utrimuvannja sim'janogo kanatika u trimalci / B.V. Griculjak, O.Ja Glodan // Naukovi zapiski Ternopil'skogo pedagogichnogo universitetu im. V. Gnatjuka. Serija: Biologija. - 2009. - №4. - S.111-115.
- Griculjak B. V. Karakter gisto- i ul'trastrukturnih zmin v jaeckhu, pislja perev'jazki sim'javinosaї protoki / B.V. Griculjak, V.B.Griculjak, O.I.Glodan [ta in.] // Galic'kij likars'kij visnik. - 2014. - №2. - S.19-21.
- Benger J.R. Persistent spermatozoa after vasectomy: a surgery of British urologists / J.R. Begner, S.K. Swami, J.C. Gingell // Br.j.urol. - 1995. - Vol.76. - R.376-379.

4. Barone M.A. Aprospective study of time and number of ejaculations to azoospermia after vasectomy by ligation and excision / M.A.Barone, H.Nazerali, M.Cortes // j.Urology. - 2003. - Vol.170. - R.376-379.
5. Labrescque M. Association between the length of the vas deferens excised during vasectomy and the risk of postvasectomy recanalization / M. Labrescque, D. Hoang, G. Turcot // Fertil. Steril. - 2003. - Vol.79. - R. 1003-1007.
6. Naldar N. How reliable is vasectomy. Long- term follow-up of vasectomized men / N. Haldar, D. Granston, E. Turner // Lancet. - 2000. - Vol. 356. - R. 43-44.
7. Schill W.B. Andrology for the clinician / W.B. Schill, F.H. Comhaire, T. B. Hargreave // - Moskva. - 2011. - 793 s.
8. Weiske W.H. Vasectomy / W.H. Weiske // Andrologia. - 2002.- Vol. 33. - R. 125-134.

#### Реферати

#### ОСОБЕННОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЯИЧКЕ В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ КРОВОТОКА АРТЕРИЕЙ СЕМЯВЫНОСЯЩЕГО ПРОТОКА

Лисова Т. А.

В эксперименте на крысах с применением гистологических и морфометрических методик проведено изучение и дано количественную характеристику особенностям перестройки паренхимы и стромы яичка в условиях блокады кровотока артерией семявыносящего протока. Установлено, что уже через одни сутки в яичке в части извитых семенных трубочек имеют место повреждения клеток сперматогенного эпителия, которые на 7 и 30 сутки определяются в четвертой части извитых семенных трубочек. Уменьшается объем ядер интерстициальных эндокриноцитов, нарастает количество соединительнотканых элементов, что свидетельствует о высокой чувствительности клеток сперматогенного эпителия к условиям эксперимента.

**Ключевые слова:** блокада кровотока артерией семявыносящего протока, яичко, сперматогенез.

Стаття надійшла 19.01.2015 р.

УДК 616-099-092.9:543.395:612.015.11

#### FEATURES CITOLOGICAL CHANGES IN THE TESTIS IN A BLOCKADE OF BLOOD FLOW ARTERY OF THE VAS DEFERENS

Lisova T. A.

In an experiment on rats using histological and morphometric techniques were studied and given quantitative characteristic features of the restructuring of the parenchyma and stroma in testicular artery blood flow blockade of the vas deferens. It was found that after one day in the testis of the convoluted seminiferous tubules occur cell damage seminiferous epithelium, which at 7 and 30 days are defined in Part IV of convoluted seminiferous tubules. Reduces the volume of the interstitial nuclei of endocrine, increases the number of connective elements, which indicates the high sensitivity of spermatogenic epithelium to the experimental conditions.

**Key words:** artery blood flow blockage of the vas deferens, testis, spermatogenesis.

Рецензент Волков К.С.

Д. І. Маракущин

Харківський національний медичний університет, м. Харків

#### ВПЛИВ ОКСИЕТИЛЬОВАНИХ НОНІЛФЕНОЛІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ НА АКТИВНІСТЬ ТІОЛДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ

Проведені дослідження щодо вивчення тривалого впливу ОЕНФ та їх похідних у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 на активність тіолдисульфідної системи шляхом визначення вмісту тіолових груп та дисульфідних зв'язків у білках мембран еритроцитів щурів. Встановлено зниження вмісту тіолових груп у білках мембран еритроцитів на тлі підвищення вмісту дисульфідних зв'язків за умов тривалого впливу ОЕНФ та їх похідних. Виявлене порушення рівноваги у тіолдисульфідній системі у бік окислювальних еквівалентів свідчить про розгортання процесів окисної модифікації білків, перекисного окислення ліпідів на тлі зниження антиоксидантних ресурсів, неспецифічної резистентності організму експериментальних тварин за умов тривалого впливу ОЕНФ та їх похідних.

**Ключові слова:** оксиетильовані нонілфеноли, тіолдисульфідна система, мембрана еритроцитів.

*Робота є фрагментом науково-дослідної роботи ХНМУ «Вивчення механізмів біологічної дії простих полієфірів у зв'язку з проблемою охорони навколишнього середовища» (№ держреєстрації 0110U001812).*

В умовах постійного збільшення кількості нових хімічних речовин актуальною проблемою є їх вивчення з метою отримання інформації щодо потенційної небезпеки та розроблення профілактичних заходів, що передбачають запобігання несприятливого впливу на організм людини [1, 3, 10]. До числа високоперспективних у народногосподарському відношенні органічних хімічних речовин відносяться оксиетильовані нонілфеноли (ОЕНФ) та їх похідні - натрієві солі карбоксиметилатів оксиетильованих ізононлфенолів (КМ-ОЕНФ), які за фізико-хімічними властивостями та особливостями будови молекул відносяться до іоногенних детергентів. ОЕНФ та їх похідні характеризуються досить значними об'ємами синтезу, широким використанням (як основи промислового випуску пластмас, пінопластів, поліуретанів, миючих засобів, емульгаторів, антикорозійних препаратів, гідравлічних та охолоджуючих речовин тощо), надходженням до джерел питного водопостачання населення та завдяки цьому можливим впливом на організм людини [2, 8]. Механізми дії ОЕНФ та їх похідних на організм вивчено недостатньо, а саме їх розкриття є надійною основою для адекватної регламентації вмісту в об'єктах довкілля та