

динамике течения экспериментального сахарного диабета. Для достижения цели нами были использованы следующие морфологические методики: препарирование языка крыс, моделирование стрептозоточин индуцированного сахарного диабета, инъекция сосудистого русла языка крысы, изготовление и просветление препаратов языка, морфометрия структур сосудистого русла, статистическая обработка морфометрических параметров и биохимическое исследование периферической крови. Получены новые данные о перестройке гемомикроциркуляторного русла языка белых крыс в динамике течения экспериментального сахарного диабета.

Ключевые слова: гемомикроциркуляторное русло, язык белой крысы, сахарный диабет.

Стаття надійшла 13.03 2016 р.

norm and in the dynamics of the flow of experimental diabetes. To achieve the goal we have the following morphological techniques were used: preparation of the rats tongue, modeling of streptozotocin-induced diabetes, vascular injection of rat's tongue vessels, manufacturing and bleaching of tongues preparations, morphometry of vascular structures, statistical processing of morphometric parameters and biochemical study of peripheral blood. New data on the restructuring tongue's hemomicrocirculatory bed of white rats in the dynamics of the flow of experimental diabetes/

Key words: hemomicrocirculator bed, white rat tongue, diabetes mellitus.

Рецензент Білаш С.М.

УДК 613.632.2:615.211

В. А. Туркіна

Львівський національний медичний університет ім. Д.Галицького, м. Львів

ВИВЧЕННЯ ГОНАДОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ЕТИЛОВОГО ЕФІРА α -БРОМІЗОВАЛЕРІАНОВОЇ КИСЛОТИ

В експериментальних умовах вивчалися зміни органометричних параметрів сім'яників та функціональних показників сперматозоїдів у статевозрілих щурів під дією етилового ефіру α -бромізовалеріанової кислоти при внутрішньошлунковому надходженні в дозах 32,8 мг/кг та 6,56 мг/кг. Змін показників, що досліджувались, не виявлено, за виключенням значного збільшення відносної ваги сім'яників. Даний факт може трактуватись як потенційна гонадотоксичність сполуки. Отримані дані є підставою для проведення подальших досліджень стану морфологічних показників сперматогенного епітелію.

Ключові слова: гонадотоксична дія, етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти, лабораторні щури

Доклінічні випробування лікарських препаратів передбачають вивчення їх репродуктивної токсичності [11], також цей аспект впливу лікарських субстанцій досліджується і при оцінці їх потенційної негативної дії на працівників фармацевтичних підприємств в умовах виробництва [7]. Але не дивлячись на існуючі наукові напрацювання щодо проблеми гонадотоксичності лікарських засобів, багато з них, як ті, що вже використовуються, так і ті, що знаходяться на етапі розробки, потребують вивчення їх безпеки стосовно репродуктивної функції чоловіків [4]. Це набуває особливої актуальності в світлі даних про різке зниження рівня фертильності сучасної чоловічої популяції [10]. Низка авторів [1, 13] вказує на те, що внесок лікарських препаратів в процес зниження репродуктивності населення є досить значним. При цьому, чим ширше діапазон біологічної дії лікарського засобу, тим вище ризик втручання в процеси розмноження [2]. Ситуацію погіршує і розширення спектра показів препаратів та використання їх здоровими людьми [12]. До групи речовин із широким спектром біологічної активності може бути віднесений і етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти, якій є основною за кількісними характеристиками складовою препаратів барвалол, корвалол (валокордин, корвалтаб) тощо. Етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти виявляє рефлекторну седативну (подібно ефекту валеріани) і спазмолітичну дію, яка зумовлена подразненням переважно рецепторів порожнини рота та носоглотки, зниженням рефлекторного збудження у центральних відділах нервової системи та посиленням гальмування у нейронах кори та підкоркових структур головного мозку, а також зниженням активності центральних судинорухових центрів та безпосередньо місцевою спазмолітичною дією на гладку мускулатуру. Він є антисептичним засобом. При зовнішньому використанні виявляє протимікробну дію. Проявляє активність по відношенню до грампозитивних та грамнегативних бактерій та вірусів, денатурує білки мікроорганізмів. Для знезараження шкіри використовують 70% розчин, який проникає у більш глибокі шари епідермісу, виявляє дубильну дію на шкіру і слизові оболонки. При системному використанні виявляє здатність викликати анальгезію та загальну анестезію [8]. Препарати із вмістом етилового ефіру α -бромізовалеріанової кислоти є безрецептурними формами. Оскільки у доступній літературі відомості про можливу гонадотоксичну дію препарату не знайдено, доцільним є дослідити даний аспект впливу цієї субстанції.

Метою роботи було вивчення змін органометричних показників сім'яників та функціональних параметрів сперматозоїдів у статевозрілих щурів під дією етилового ефіру α -

бромізовалеріанової кислоти при внутрішньошлунковому надходженні. Отримані дані будуть використані при обґрунтуванні нормативу допустимого вмісту препарату у повітрі робочої зони.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальна робота проведена на 30 білих безпородних щурах-самцях. Тварини утримувались на стандартному харчовому та питному режимах. Всі щурі були у активному половозрілому стані.

У ході експерименту дотримувались вимог лабораторного тваринництва [3]. Щурі поділялись на три групи – контрольна та дві експериментальні. Контрольним тваринам вводили розчинник – дистильовану воду. Експериментальним тварин вводили розчин етилового ефіру α -бромізовалеріанової кислоти із розрахунку доз, які не викликають загальнотоксичного ефекту. Середньосмертельна доза (DL50) для білих щурів-самців складає 1640 (1261-2132) мг/кг). Вводили 1/50 DL50 (32,8 мг/кг) та 1/250 DL50 (6,56 мг/кг) діючої речовини

Через 71 добу після початку досліду щурі зважувались та виводились з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом. У виборі термінів експерименту керувались необхідністю завершення хоча б одного циклу сперматогенезу. Повний цикл розвитку сперматозоїда щурів відбувається за 48 діб, час проходження сперматозоїдів через канали придатків сім'яників триває близько 4 тижнів [9].

Внутрішні органи статеві системи вилучали єдиним органомкомплексом і ретельно препарували. Проводився аналіз абсолютної та відносної ваги сім'яників у самців білих щурів. Вага сім'яників визначалась на вагах AD-1000 третього класу точності.

Відносну масу сім'яників обраховували за формулою:

$$S = \frac{m}{M} \cdot 100$$

де m - маса органа, M - маса тварини. До органоетричних параметрів, що вивчались, крім ваги сім'яників, були включені їх лінійні розміри (довжина, ширина).

Функціональний стан сперматозоїдів вивчали за такими показниками: характер та тривалість рухливості, визначення відносної кількості живих сперматозоїдів, підрахунок відносної кількості патологічних форм, визначали життєздатність сперматозоїдів по відношенню до хімічних розчинів, що відповідають фізіологічним умовам (кислотна та осмотична резистентність) [6].

Аналіз і обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою комп'ютерної системи Microsoft Excel 7.0. Достовірність розбіжностей середніх значень для вибірок із нормальним розподілом оцінювали з використанням критерію Ст'юдента. При порівнянні показників, розподіл яких не відповідав закону нормальності, у двох незалежних групах використано критерій Манна-Уїтні-Вілкоксона. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез був прийнятий $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Абсолютна маса, а також розміри сім'яників щурів усіх дослідних груп не виходили за межі контрольних величин. Однак відносна вага сім'яників в піддослідних групах достовірно збільшилась у середньому на 85% (табл.1). Зазначається, що найбільш чутливим показником, що відображає морфофункціональний стан органа є саме відносна маса [5]. Ймовірно зміни відносної ваги гонад обумовлені можливими негативним процесами на клітинному рівні. Тому, хоча під впливом етилового ефіру α -бромізовалеріанової кислоти зміни зазнав лише один з вивчаємих показників, необхідно визнати потенційну небезпеку сполуки викликати негативні зміни у гонадах особин чоловічої статі.

Таблиця 1

Макроетричні показники білих щурів під впливом етилового ефіру α - бромізовалеріанової кислоти ($M \pm m$, $t_{кр} = 2,1$)

Показники	Контроль	Експериментальні групи, дози			
		1/50 DL50 (32,8 мг/кг)		1/250 DL50 (6,56 мг/кг)	
Маса тварини, г	285±23,8	280±20,6	temp = 1,1	275±31,0	temp = 1,8
Абсолютна маса сім'яників, г	5,6±0,24	5,5±0,53	temp = 0	5,5±0,35	temp = 0,1
Відносна маса сім'яників, %	1,0±0,05	1,97±0,27	temp = 11,9*	1,9±0,43	temp = 8,2*
Довжина сім'яників, мм	21,0±1,07	22,0±1,35	temp = 1,6	21,0±0,83	temp = 1,5
Ширина сім'яників, мм	13,0±1,23	13,0±1,00	temp = 0,3	12,0±0,88	temp = 0,5

Досліджені показники, які опосередковано свідчать про енергетичні можливості сперматозоїдів (характер рухової активності, тривалість руху) та їхню стійкість до змін оточуючого середовища – осмо- та кислотну резистентність (табл. 2).

Загальний час рухової активності статевих клітин після введення етилового ефіру α -бромізовалеріанової кислоти статистично не змінювався у дослідних групах порівняно із контрольною групою. Їхня життєздатність, що визначається за показниками осмотичної та кислотної резистентності, також не зазнала достовірних змін. Результати дослідження епідидимальної суспензії показали, що етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти не викликає статистично значимих змін у продукції статевих клітин сім'яниками.

Таблиця 2

Функціональні показники сперматогенезу білих щурів під впливом етилового ефіру α -бромізовалеріанової кислоти, ($M \pm m$, $t_{кр}=2,1$)

Показники	Контроль	Експериментальні групи, дози			
		1/50 DL50 (32,8 мг/кг)		1/250 DL50 (6,56 мг/кг)	
Кислотна резистентність, рН	4,0 \pm 0,37	3,75 \pm 0,5	темп.= 0,31	4,0 \pm 0,67	темп.= 0,24
Осмотична резистентність, % р-ов NaCl	2,8 \pm 0,3	2,60 \pm 0,3	темп.= 0,51	2,8 \pm 0,17	темп.= 0,35
Кількість сперматозоїдів, млн.	56,0 \pm 7,4	53,52 \pm 3,9	темп.= 0,30	55,60 \pm 3,6	темп.= 0,05
Рухливість сперматозоїдів, хв.	83,8 \pm 4,2	82,7 \pm 2,1	темп.= 0,23	78,6 \pm 1,0	темп.= 1,2
Кількість мертвих сперматозоїдів,%	16,5 \pm 2,9	15,22 \pm 1,6	темп.= 0,39	14,64 \pm 2,0	темп.= 0,53
Патологічні форми (на 200 сперм)	0,2 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1	темп.= 0,86	0,3 \pm 0,2	темп.= 0,48

Мікроскопічний аналіз морфологічних особливостей сперматозоїдів виявив поряд з нормальними клітинами поодинокі патологічні форми, які з однаковою частотою зустрічались у щурів дослідної та контрольних груп.

■ Підсумок

Введення per os щурам самцям етилового ефіру α -бромізовалеріанової кислоти в дозах (32,8 мг/кг) та (6,56 мг/кг) не викликало змін показників, що досліджувались, за виключенням збільшення відносної ваги сім'яників, що може трактуватись як потенційна гонадотоксичність сполуки. Отримані дані є підставою для проведення подальших досліджень стану морфологічних показників сперматогенного епітелію.

■ Список літератури

1. Галимов Ш. Н. «Кризис сперматозоида» и техногенное загрязнение окружающей среды: факты и гипотезы / Ш. Н. Галимов, З. К. Амирова, Э. Ф. Галимова. // Проблемы репродукции. – 2005. – №2. – С. 19–22.
2. Журавлева М. В. Методы мониторинга безопасности лекарственных средств: вчера, сегодня и завтра / М. В. Журавлева, Е. А. Овчинникова, К. Е. Назимкин // Антибиотики и химиотерапия. – 2007. – №7. – С. 51–52.
3. Кожем'якін Ю. М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко [и др.] – К: Авіценна, - 2002. – 156 с.
4. Курило Л. Ф. Система тестирования факторов повреждающих женские и мужские гаметы и гонады / Л. Ф. Курило // Гигиена и санитария. – 2011. – №5. – С. 72–78.
5. Мина М. В. Рост животных: анализ на уровне организма / М. В. Мина, Г. А. Клевезаль // – М: Наука, - 1976.- 291 с.
6. Методы экспериментального исследования по установлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию с целью гигиенического нормирования: МУ № 1741-77 [Утв. МЗ СССР 10.07.77]. М., - 1977. - 20 с.
7. МВ по обґрунтуванню гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі населених місць. [затв. МОЗ України 21.10.2005, № 544]. - К., -2005. - 19 с.
8. Омельченко И. А. Аспекты медицинского применения корвалола. В форме капель и таблеток / И. А. Омельченко, Т. Г. Ярных, М. И. Боршевская [и др.] // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – №3. – С. 23–27.
9. Рузен - Ранге Э. Сперматогенез у животных / Э. Рузен – Ранге // – М: Мир, - 1980. – 272 с.
10. Рыжаков Д. И. Мужское бесплодие: реальность и перспективы: Актовая речь / Д. И. Рыжаков // – Н. Новгород: НГМА, - 2013. – 22 с.
11. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. - Методичні рекомендації. / О. В. Стефанов // – К: Авіцена, -2001. – 528 с
12. Сивочалова О. В. Репродуктивные нарушения при воздействии вредных факторов / О. В. Сивочалова, М. А. Фесенко, Г. В. Голованова. // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – №6. – С. 65–69.
13. Сюбаев Р. Д. Доклиническая оценка безопасности препаратов, содержащих комбинации известных лекарственных средств / Р. Д. Сюбаев, И. Н. Немкова, Г. Н. Енгальцева [та ін.] // Токсикологический вестник. – 2014. – №5. – С. 2–7.

■ Реферати

**ИЗУЧЕНИЯ ГОНАДОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
ЭТИЛОВЫЙ ЭФИР α - БРОМИЗОВАЛЕРИАНОВОЙ
КИСЛОТЫ
Туркина В.А.**

В эксперименте изучались изменения органомерических параметров семенников и

**STUDY GONADOTOXIC ACTION ETHYL
ESTER α - BROMIZOVALERIANOVY ACID
Turkin V.A.**

The purpose of conducted studies was to find out changes in organometric parameters of testicles and

функціональних показателів сперматозоїдів у половозрілих крыс під впливом етилового ефіру α -бромізовалеріанової кислоти при внутрішньочеревній введенні в дозах 32,8 мг/кг і 6,56 мг/кг. Змінені досліджені показателі не виявлено, за виключенням значительного збільшення відносної маси семенників. Даний факт може трактуватися як потенціальна гонадотоксичність сполучення. Отримані дані є основою для проведення подальших досліджень стану морфологічних показателів сперматогенного епітелію.

Ключевые слова: гонадотоксическое действие, этиловый эфир α -бромізовалеріанової кислоти, лабораторні крысы

functional values of spermatozoa in adult rats which received 32.8 mg / kg and 6.56 mg / kg of ethyl α -bromo-isovalerate directly to stomach. The only changes to be observed was a significant increase of relative weight of the testicles. Such an effect could be considered as an eventual gonadotoxicity of the compound. Received data can be used in further studies in order to better understand the changes of morphological values of seminiferous epithelium in rats.

Key words: gonadotoxic effect, ethyl ester of α -bromoisovaleric acid, laboratory rats

Стаття надійшла 3.03.2016 р.

УДК 616.61-008.64-036.11-08-092.9

А. А. Чеботарьова

ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне

ВПЛИВ АПОПТОЗ-ІНДУКОВАНИХ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН НА ФУНКЦІЮ НИРОК ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

В статті приведені дослідження рівня продуктів азотистого обміну в крові лабораторних тварин – щурів, що перенесли експериментальну гостру ниркову недостатність і зміни цих показників на фоні введення суспензії мезенхімальних стовбурових клітин, які були культивовані в апоптоз-індукованому середовищі. Стовбурові клітини отримували з кісткового мозку здорових щурів і культивували їх з додаванням до стандартного середовища гомогената ниркової тканини тварин, які перенесли гостру ниркову недостатність за три доби до експерименту, таким чином створюючи апоптоз-індуковані умови. Отримані дані свідчать про різке збільшення в крові тварин, які перенесли гостру ниркову недостатність продуктів азотистого обміну, як маркерів ураження ниркової функції. Внутрішньовенне введення тваринам суспензії мезенхімальних стовбурових клітин значно покращувало біохімічні показники лабораторних щурів.

Ключові слова: гостра ниркова недостатність, мезенхімальні стовбурові клітини, апоптоз, креатинін, сечовина.

Робота є фрагментом НДР «Механізми апоптозу в культурах клітин і репараційні процеси в тканинах» (№ державної реєстрації 0111U001159).

Медична наука останніх років приділяє велику увагу вивченню питання проблеми ішемічних ниркових захворювань, що пов'язано з постійним зростанням кількості хворих на цю патологію і високим відсотком смертності від неї [1]. Труднощі складає і своєчасна діагностика ниркових хвороб і адекватна їх корекція, що зумовлено швидким розвитком вторинних поліорганичних уражень [7].

Одним з найбільш загрозливих ішемічних станів ниркової тканини є гостра ниркова недостатність (ГНН) – патологія, зростання якої в останні роки зумовлена несприятливими побутово-соціальними умовами, безконтрольним використанням лікарських засобів, маючих нефротоксичний ефект та погіршенням якості питної води [9, 10].

Гостра ниркова недостатність – це тяжкий патологічний стан, який може супроводжувати хронічні захворювання сечовивідної системи, що важко піддається корекції медикаментозними засобами. Важливу роль у розвитку цього патологічного стану відіграє апоптоз – процес запрограмованої клітинної загибелі, що може бути розглянутий як захисна реакція організму на процес ураження [2].

За умов постійного пошуку нових, більш ефективних засобів фармакотерапії ішемічних уражень різних органів і систем, велику увагу приділяють розробці альтернативних методів лікування, таких як застосування клітинних технологій. На сьогодні клінічно і експериментально доведено ефективність застосування терапії стовбуровими клітинами таких патологічних станів як ішемічні ураження серцево-судинної системи і м'язової тканини, опікова хвороба, генералізовані запальні процеси [3, 5, 6].

Наведені дані, підтверджуючі доцільність використання мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), в лікуванні гострих і хронічних уражень нирок [11, 12]. Для вивчення глибини порушення ниркової функції і її відновлення, за умов застосування лікарських засобів, зазвичай оцінюють концентрацію в крові продуктів азотистого обміну – креатиніну і сечовини, які в нормі екскретуються з організму з сечею [4].

Метою роботи було встановити зміни у функції нирок в умовах моделювання експериментальної гострої ниркової недостатності на тлі застосування мезенхімальних