

УДК 616.89-008.442:615.454.1:615.276

А.В. БЕРЕЗНЯКОВ, С.Б. ПОПОВ

*Національний фармацевтичний університет*

## ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОЇ ГОНАДОТРОПНОЇ ТА ЕМБРІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ МАЗІ «ГЛІТАЦИД»

*Вивчена гонадотропна дія мазі «Глітацид» на основі сухого екстракту солодки. Показано, що мазь «Глітацид» не чинять гонадотоксичної дії та негативного впливу на репродуктивну функцію щурів.*

*Ключові слова:* гонадотоксична дія; репродуктивна функція; мазь «Глітацид»

### ВСТУП

Погіршення екологічного стану довкілля, його забруднення навколодовкілля різними хімічними тератогенами, мутагенами є наслідком панування людини над природою, але й безперечно відбивається на її здоров'ї і, насамперед, на процесах репродукції людини та проявляється у послаблення статевої потенції, безпліддя чоловіків і жінок, порушенні перебігу вагітності, зокрема такими явищами як передчасні пологи, викидні, народження дітей з різноманітними стигмами дизембриогенезу [1, 4]. Сполуки, які оточують нас, підвищують вже високий відсоток ембріотоксичності. Аналіз світової і вітчизняної літератури свідчить, що гонадотоксична дія деяких чинників обумовлена їх мутагенною здатністю, остання, в свою чергу, поєднується з ембріотоксичною дією. Тому тестування ембріотоксичної та гонадотоксичної дії лікарських засобів є одним із заходів профілактики ембріопатій та вроджених аномалій розвитку людини [4, 5, 6, 8].

Метою даної роботи було вивчення можливої гонадотоксичної дії мазі «Глітацид» на основі сухого екстракту солоди.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження гонадотропної дії мазі «Глітацид» проводили на статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г згідно з методологічними вказівками щодо вивчення гонадотоксичної дії нових лікарських препаратів [2]. Тварин поділили на дві групи по 10 щурів у кожній. Дослідна група — щури-самці, яким протягом 48 діб (період сперматогенезу, тобто період перед першим поділом сперматогоніїв і виштовхуванням сперматозоїдів із

сім'яника) один раз на добу в один і той же час на поверхню шкіри наносили мазь максимальною дозою 200 мг/кг. Другій групі тварин (контрольна група) протягом такого ж часу наносили мазеву основу без активної діючої речовини. Евтаназію всіх тварин проводили декапітацією під наркозом на 49-у добу. Морфологічну обробку матеріалу здійснювали за загальноприйнятим методом [2, 3]. Тварин утримували за стандартних умов виварію при сталій температурі та вологості повітря з вільним доступом до води та їжі. Всі маніпуляції, що спричиняють біль, проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно) згідно з міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986).

Для оцінки стану статевих залоз використовували функціональні та морфологічні показники [2]. При зовнішньому огляді сім'яників звертали увагу на наявність чи відсутність запальних змін, атрофії, стану кровонаповнення, вивчали відношення розміру сім'яників до маси тіла. Для характеристики функціонального стану сперматозоїдів на склі у вологій камері визначали витривалість по відношенню до рН середовища (кислотна резистентність), осмотичну стійкість, концентрацію сперматозоїдів у камері Горяєва та кількість дегенеративних і мертвих сперматозоїдів.

Стан сім'яутворюючого епітелію тварин вивчали за кількісною оцінкою структурно-функціональних елементів сім'яників, на підставі якої розраховували індекс сперматогенезу. Для цієї мети підраховували в 100 каналцях відносну кількість каналів з 12-ою стадією мейозу, відносну кількість каналців із злущеним сперматогенним епітелієм і в 20 каналцях — число

нормальних сперматозоїдів у каналці. Індекс сперматогенезу визначали за формулою:

$$I = \frac{A}{100},$$

де: А — кількість шарів сперматогенного епітелію, виявлена в кожному каналці; 100 — число підрахованих каналців.

При підрахунку кількості шарів сперматогенного епітелію фіксували в каналцях наявність сперматогоніїв, сперматозоїдів 1 і 2-го порядку. Індекс сперматогенезу визначали за 4-бальною системою, де кожен шар — 1 бал (табл. 1).

Експерименти щодо вивчення впливу мазі «Глітацид» на репродуктивну функцію проводили на білих нелінійних щурах-самцях і самках масою 200–220 г. Тварин поділили на три групи по 10 щурів у кожній. Щурам-самцям 1 групи та щурам-самкам 2 групи наносили «Глітацид» дозою 200 мг/кг — вища доза, при якій не відмічали загибелі самців і самок та не розвивалися видимі ознаки інтоксикації. Самцям мазь наносили протягом 60 днів — терміну, необхідного для повного сперматогенезу з дозріванням сперматозоїдів у каналцях придатка. Самкам мазь наносили впродовж 30 днів — термін, необхідний для оогенезу — розвитку фолікулів до стадії Граафова пухирця. Після завершення введення препарату самців спаровували з інтактними самками, які мали нормальний естральний цикл, а самок — відповідно зі здоровими самцями. Інтактним контролем

були самці (спарені з інтактними самками — 3 група), яким протягом того ж терміну наносили мазь такого ж об'єму без активної дії субстанції. Самок підсаджували до самців у стадії проеструс у відношенні 2:1 на два естральні цикли. Запліднення реєстрували за допомогою вагінальних мазків. Початком вагітності вважали день визначення сперматозоїдів у піхвовому мазку.

Кількість вагітних самок у групі стала показником здатності самців до запліднення чи здатності до зачаття в самок. Евтаназію самок проводили декапітацією під наркозом на 20-й день вагітності. При розтині підраховували кількість живих плодів і тих, що загинули, кількість жовтих тіл, місць імплантації у матці. На підставі цих даних визначали рівень перед — і постімплантаційної смертності зародків, а для оцінки плодючості вираховували індекс плодючості та індекс вагітності [2] (табл. 2). Всі одержані результати піддавали математичному аналізу з використанням *t* критерію Стьюдента [7]. В усіх випадках різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати експериментів наведені в табл. 1, 2. Дані, представлені в табл. 1, свідчать про те, що мазь «Глітацид» не виявляє гонадотропної дії, оскільки не чинить патологічного впливу на функціональний стан сперматозоїдів і не змінює розмір, масу та коефіцієнт маси сім'яників.

Таблиця 1

#### ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ МАЗЬ «ГЛІТАЦИД» (n = 10)

Показники	Контрольна група тварин	Щури, яким наносили мазь «Глітацид»
Функціональні		
Рухливість сперматозоїдів	197,05 ± 8,74	198,11 ± 4,00
Концентрація сперматозоїдів	6,2 ± 0,50	6,92 ± 0,78
Осмотична резистентність, %	4,12 ± 0,2	4,01 ± 0,03
Кислотна резистентність	6,41 ± 0,22	6,62 ± 0,01
Патологічні форми сперматозоїдів, %	0,50 ± 0,19	0,48 ± 0,12
Мертві сперматозоїди, %	13,33 ± 0,92	13,01 ± 0,67
Морфологічні		
Індекс сперматогенезу (бали)	4,01 ± 0,62	4,33 ± 0,15
Нормальні сперматогонії, %	39,69 ± 1,48	37,12 ± 0,83
Канальці зі злущеним епітелієм, %	3,91 ± 0,25	3,32 ± 0,5
Канальці з 12-ою стадією мейозу, %	3,1 ± 0,34	3,12 ± 0,2
Макроскопічні		
Довжина сім'яників, см	3,06 ± 0,04	3,12 ± 0,06
Маса сім'яників, г	3,09 ± 0,05	2,12 ± 0,06
лівий	2,76 ± 0,09	2,72 ± 0,08
правий	2,75 ± 0,08	2,69 ± 0,08
Коефіцієнт сім'яників за масою, %	0,44 ± 0,03	0,46 ± 0,03

**ВПЛИВ МАЗІ «ГЛІТАЦИД» НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ САМИЦЬ ЩУРІВ (n = 10)**

Показники (на 1 самку)	Групи тварин		
	1	2	3
Число жовтих тіл	9,82±0,61	9,35±0,32	9,61±0,11
Число місць імплантації	9,26±0,48	8,88±0,51	9,0±0,50
Число живих ембріонів	9,36±0,47	8,92±0,40	9,02±0,33
Число вагітних самок	1,81±0,11	1,80±0,14	1,62±0,2
Передімплантаційна загибель, %	2,92	1,99	3,14
Постімплантаційна загибель, %	3,26	4,13	3,65
Індекс вагітності	90	85	85
Індекс плодючості	100	100	100
Число мертвих ембріонів	0,29±0,1	0,35±0,1	0,33±0,1

Аналіз результатів, наведених у табл. 2, дозволяє зробити висновок, що «Глітацид» не чинить негативного впливу на репродуктивну функцію щурів. Про це свідчить відсутність вірогідної різниці у тварин дослідної та контрольної груп між кількістю жовтих тіл у яєчниках, місць імплантації у матці та живих і мертвих плодів.

**ВИСНОВКИ**

Мазь «Глітацид» дозою 200 мг/кг не виявляє гонадотоксичної дії і не чинить негативного впливу на репродуктивну функцію щурів.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ  
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Баріляк І.Р. Аналіз механізмів патогенного діяння антидіабетических сульфаниламидов на ембріональне розвитие крыс: дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1967. — 212 с.
2. Баріляк І.Р., Неумержицька Л.В. Вивчення гонадотропної дії нових лікарських засобів та їх впливу на репродуктивну функцію тварин. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К., 2001. — С. 139-152.
3. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высш. шк., 1991. — 228 с.
4. Дыбан А.П. Раннее развитие млекопитающих. — Л.: Наука, 1988. — 228 с.
5. Принципы оценки риска для потомства в связи с воздействием химических веществ в период беременности: Современное издание программы ООН по Международной организации труда и Всемирной организации здравоохранения. — М.: Медицина, 1988. — 155 с.
6. Проблемы нормы в токсикологии: [Современные представления и методические подходы, основные параметры и константы] / Под ред. И.М. Трахтенберга. — 2-е изд. — М.: Медицина, 1991. — 203 с.
7. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Статистические методы оценки достоверности результатов фармакологических исследований. Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — С. 308-315.
8. International registry of chemical currently being tested for toxic effect (CCVE), June\$ 1992 (Geneva); UNEPIGLO / WHO, 1992/. — 326 p.

**УДК 616.89-008.442:615.454.1:615.276**

**А.В. Березняков, С.Б. Попов**

**ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОГО ГОНАДОТРОПНОГО  
И ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МАЗИ «ГЛИТАЦИД»**

Изучено гонадотропное действие мази «Глитацид» на основе сухого экстракта солодки. Показано, что мазь «Глитацид» не оказывает гонадотоксического действия и отрицательного влияния на репродуктивную функцию крыс.

**Ключевые слова:** гонадотоксичное действие; репродуктивная функция; мазь «Глитацид»

**UDC 616.89-008.442:615.454.1:615.276**

**A. Bereznyakov, S. Popov**

**STUDY OF POTENTIAL GONADOTROPIC AND EMBRYOTOXIC  
ACTION OF OINTMENT «GLYTACID»**

The gonadotropic action of ointment «Glytacid» on the basis of dry extract of liquorice has been investigated. It has been shown, that ointment «Glytacid» do not render gonadotoxic action and negative influence on the reproductive function of rats.

**Key words:** gonadotoxic action; reproductive function; ointment «Glytacid»

*Адреса для листування:*  
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.  
Кафедра патологічної фізіології  
Тел. (057) 706-30-66

Надійшла до редакції:  
28.04.2011