



HAL
open science

Експериментальна оцінка гонадотоксичної дії діазоліну

O.A. Breydak

► **To cite this version:**

O.A. Breydak. Експериментальна оцінка гонадотоксичної дії діазоліну. Medical perspectives (Medicini Perspektivi), 2016, 21 (4), pp.15-18. <hal-01449472>

HAL Id: hal-01449472

<https://hal.science/hal-01449472>

Submitted on 30 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

7. Laptev VV, Rumiantseva SA, Tskayev AYU, Givirovska NE, Cherniakov AV, Smirnova NA, Malkova EV. [Administration of Hepa-Merz Preparation in Treatment of Surgical obstructive Jaundice of Benign Genesis]. *Liky Ukrainy*. 2010;139:87-91. Russian.

8. Chevary S, Chaba I, Sekei I. [The role of superoxide dismutase in cellular oxidative processes and

methods for its estimation in biological materials]. *Laboratornoe delo*. 1985;11:678-681.

9. Halliwell B. *Free radical in Biology and Medicine* / B. Halliwell, M.C. Yutteridge. Oxford: Clarendon Press. 1999;320.

Стаття надійшла до редакції
30.09.2016



УДК 615.273:615.9:616-092.9

О.А. Брейдак

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ГОНАДОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ДІАЗОЛІНУ

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
кафедра гігієни та профілактичної токсикології
вул. Пекарська, 69, Львів, 79000, Україна
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Department of Hygiene and Preventive Toxicology
Pekarska str., 69, Lviv, 79000, Ukraine
e-mail: breydak2010@rambler.ru*

Ключові слова: діазолін, гонадотоксичність

Key words: diazolin, gonadotoxic

Реферат. Експериментальная оценка гонадотоксического действия диазолина. Брейдак О.А. Проведена оценка гонадотоксического эффекта диазолина соответственно с методическими рекомендациями "Методы экспериментального исследования по установлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию с целью гигиенического нормирования". Эксперименты проводили на белых нелинейных крысах-самцах. Препарат вводили внутрижелудочно в течение 72 суток в дозе 100 мг/кг и 20 мг/кг, что составляло соответственно 1/100 DL₅₀ и 1/500 DL₅₀. Для оценки состояния половых желез использовали макроскопические исследования семенников (внешний осмотр, вес, размеры), функциональные и морфологические показатели. Полученные в ходе экспериментов параметры сравнивали как с результатами контрольной группы, так и с величинами нормы у лабораторных животных. Влияние диазолина в дозе 100 мг/кг (1/100 DL₅₀) производило увеличение общего количества сперматозоидов с одновременным снижением их подвижности, окислительно-восстановительных процессов, осмотической и кислотной резистентности. Однако эти изменения не достигали статистической достоверности. Количество мертвых сперматозоидов и их патологических форм и показатели семяпроизводительного эпителия находилась в пределах контроля. Таким образом, диазолин в дозах 20 мг/кг (1/500 DL₅₀) и 100 мг/кг (1/100 DL₅₀) не проявляет гонадотоксического действия.

Abstract. Experimental evaluation of gonadotoxic action of diazolin. Breydak O.A. Evaluation of gonadotoxic effect of diazolin was conducted according to the methodical recommendations. "Methods of experimental studies to establish thresholds of action of industrial poisons on the generative function for the purpose of hygienic regulation". Experiments were carried out on nonlinear white male rats. The preparation was introduced intragastrically within 72 days in a dose of 100 mg / kg (experimental group 1) and 20 mg / kg (2 experimental group), which made up 1/100DL₅₀ and 1/500 DL₅₀. For the assessment of sexual glands microscopic studies of the testes (external examination, weight,

size), functional and morphological parameters were used. The parameters obtained during experiments were compared with the results of the control group and values of standards in laboratory animals. Influence of diazolin in the dose of 100 mg/kg (1/100 DL₅₀) resulted in the increase in the total number of sperm cells with simultaneous decrease of their mobility, redox processes, osmotic and acid resistance. However, these changes did not reach statistical significance. Number of dead sperm cells and their pathological forms and indicators of semen-forming epithelium were within the control. Diazolin in the dose of 20 mg/kg (1/500 DL₅₀) and 100 mg/kg (1/100 DL₅₀) shows no gonadotoxic action.

Лідируючий український виробник - ПАТ "Фармак" (м. Київ), випускає антигістамінний препарат I покоління – діазолін [5]. Показаннями для застосування діазоліну є сезонний та алергічний риніт, поліноз, кропив'янка, набряк Квінке, харчова та медикаментозна алергія, дерматози та інші алергічні стани [6].

В умовах виробництва субстанція препарату поступає в повітря робочої зони на стадіях завантаження, взважування, таблетування, виготовлення драже і може негативно впливати на організм працюючих.

Діазолін за критерієм гострої пероральної токсичності належить до речовин малонебезпечних. У клінічній картині гострої та субхронічної інтоксикації переважають симптоми ураження центральної нервової системи. Діазолін має слабку місцево-подразнюючу дію при потраплянні на слизові оболонки, проявляє сильну кумулятивну активність [4]. При внутрішньошкірній сенсibiliзації впливає на показники клітинної і гуморальної ланки природженого і набутого імунітету [3]. Обґрунтований орієнтовно безпечний рівень впливу діазоліну в атмосферному повітрі становить 0,1 мг/м³ [1], однак дослідження віддалених ефектів дії діазоліну - гонадотоксичного, ембріотоксичного і мутагенного досі не проводилися.

У рамках дослідження з розробки гігієнічного регламенту допустимого вмісту діазоліну в повітрі робочої зони ми спробували заповнити цю прогалину і вивчити гонадотоксичну дію, що й було метою цієї роботи.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Діазолін – 9-бензил-2-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-β-карбоніл. Синоніми: Мегідролін, Омерил. CAS №: 524-81-2. Емпірична формула: C₁₉H₂₀N₂. Молекулярна маса: 276,376.

Оцінку гонадотоксичного ефекту діазоліну здійснювали відповідно до методичних рекомендацій "Методы экспериментального исследования по установлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию с целью гигиенического нормирования" [7]. Експерименти виконували на білих нелінійних щурах-самцях масою 180-220 г, яких утримували в умовах віварію ЛНМУ імені Данила Галицького згідно з

правилами "належної лабораторної практики" (GLP) з дотриманням загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах, ухвалених національним конгресом з біоетики (Київ, 2000) відповідно до Міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) [2]. Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні. Для визначення досліджуваних параметрів у досліді брали кількість тварин, яка забезпечувала статистично достовірні результати. Експериментальні групи тварин включали по 10 особин кожна.

Препарат вводили внутрішньошлунково упродовж 72 діб у дозах 100 мг/кг (1 дослідна група) і 20 мг/кг (2 дослідна група), що становило відповідно 1/100 DL₅₀ і 1/500 DL₅₀. Для оцінки стану статевих залоз використовували макроскопічні дослідження сім'яників (зовнішній огляд, вага, розміри), функціональні та морфологічні показники [7]. Оцінка функціональних показників включала визначення: концентрації сперматозоїдів у камері Горяєва, кількості патологічних форм і мертвих сперматозоїдів, часу рухливості сперматозоїдів, осмотичної і кислотної резистентності [7].

Стан сім'яутворюючого епітелію щурів вивчали за кількісною оцінкою структурно-функціональних елементів сім'яників (сумарна кількість нормальних сперматогоній, кількість каналців зі злуценом епітелієм), на підставі якої розраховували індекс сперматогенезу [7].

Отримані під час експериментів параметри порівнювали як з результатами контрольних груп, так і з величинами норми в лабораторних тварин [1]. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами експерименту встановлено, що діазолін у дозах 100 мг/кг (1/100 DL₅₀) і 20 мг/кг (1/500 DL₅₀) не змінює розмір та масу сім'яників білих щурів. Вагові коефіцієнти сім'яників становили відповідно 10,90±0,14 г/кг і 10,30±0,33 г/кг та істотно не відрізнялись від контролю (10,60±0,83) (табл.).

Результати дослідження гонадотоксичної дії діазоліну

Показники	Досліджувані групи				
	контроль	1/100 DL ₅₀		1/500 DL ₅₀	
		M±m	t	M±m	t
Вагові коефіцієнти, г/кг	10,60±0,83	10,90±0,14	0,36	10,30±0,33	0,34
Функціональний стан сперматозоїдів					
Кількість сперматозоїдів, млн.	56,03±7,38	65,72±8,39	0,08	51,10±5,42	0,06
Рухливість сперматозоїдів, хв.	264,11±8,58	240,52±9,3	0,15	261,73±8,26	0,02
Кількість мертвих сперматозоїдів, %	16,52±72,91	15,64±2,69	0,06	13,93±2,07	0,20
Патологічні форми сперматозоїдів, %	13,20±2,03	12,31±1,73	0,13	12,31±1,61	0,13
Осмотична резистентність, % р-нів NaCl	2,75±0,12	2,44±0,12	1,84	2,68±0,10	0,50
Кислотна резистентність, рН	4,15±0,13	3,85±0,15	1,50	3,95±0,14	1,05
Окисно-відновні процеси сперматозоїдів, хв.	66,12±11,0	64,83±56,5	0,70	206,71±37,2	0,41
Морфологічні показники сім'яродного епітелію					
Кількість нормальних сперматогоній, шт.	71,65±1,60	70,45±1,44	0,50	71,25±1,10	0,60
Індекс сперматогенезу, ум.од.	3,75±0,09	3,70±0,19	0,41	3,74±1,10	0,30
Кількість каналців зі злущеним епітелієм, %	3,00 ±0,07	3,00 ±0,06	0,35	2,72±0,06	0,23

Вплив діазоліну в дозі 100 мг/кг (1/100 DL₅₀) призводив до збільшення загальної кількості сперматозоїдів з одночасним зниженням їх рухливості, окисно-відновних процесів, осмотичної і кислотної резистентності. Однак ці зміни не досягли статистичної достовірності. Кількість мертвих сперматозоїдів і їх патологічних форм та показники сім'яутворюючого епітелію знаходились у межах контролю.

При затруєнні тварин діазоліном у дозі 20 мг/кг (1/500 DL₅₀) зміни були близькі до контрольних груп.

ПІДСУМОК

Діазолін у дозах 20 мг/кг (1/500 DL₅₀) і 100 мг/кг (1/100 DL₅₀) не чинить гонадотоксичної дії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гігієнічна регламентація вмісту діазоліну в атмосферному повітрі / Б.П. Кузьмінов, Т.С. Зазуляк, О.А. Брейдак, Т.А. Альохіна // Гігієна населених місць. – 2015. – Вип. 66. – С. 44-47.
2. «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Збірка договорів Ради Європи: Парламентське видавництво. – Київ, 2000.
3. Зазуляк Т.С. Сравнительная оценка иммунотоксических свойств антигистаминных препаратов I, II и III поколения / Т.С. Зазуляк, Т.А. Алехина, А.А. Брейдак // Междунар. науч. ин-т «Educatio». -2015.-№1 (8).-С.158-160.
4. Кузьминов А.Б. Сравнительная характеристика острой и субхронической токсичности антигис-

5. таминных препаратов I, II и III поколения / А.Б. Кузьминов, Т.С. Зазуляк, Т.А. Алехина // Научная дискуссия: вопросы медицины. – 2013. - №2(18). – С. 149-156.
5. Лицарева Е., ред. Справочник ВИДАЛЬ-2014: лекарственные препараты в России: справочник. ЮБМ Медика Рус; 2014.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 16 изд., перераб., испр. и доп. – Москва: Новая волна, 2012. – 1216 с.
7. 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. – Москва, 1977. – 20 с.

REFERENCES

1. Kuzminov BP, Zazulyak TS, Breydak OA, Al'okhina TA. [Hygienic regulation diazolin content in the air]. *Gigijena naselenyh misc'*. 2015;66:44-47. Ukrainian.
2. ["European Convention for the Protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes" (Strasbourg, 1986). Collection of Council of Europe treaties]. Parliamentary Publishing, Kyiv; 2000. Ukrainian.
3. Zazulyak TS, Alekhina TA, Breydak A.A. [Comparative evaluation of the toxic properties of immune antihistamines I, II and III generation]. *Mezhdunarodnyy Nauchnyy Institut «Educatio»*. 2015;I(8):158-60. Russian.
4. Kuzminov AB, Zazulyak TS, Alekhina TA. [Comparative characteristics of acute and sub-chronic toxicity of antihistamines I, II and III generation]. *Nauchnaja diskussija. Voprosu medicinu*. 2013;2(18):149-56. Russian.
5. Litsareva E. [Directory VIDAL 2014: drugs in Russia]. A Handbook: YuBM Medika Rus; 2014. Russian.
6. Mashkovskiy MD. [Medications. 16 edition]. *Novaja volna*. 2012;1216. Russian.
7. [Methods of experimental studies to establish thresholds of action of industrial poisons on the generative function for the purpose of hygienic regulation: MU N 1741-77 [Approved. Ministry of Health of the USSR 07/10/77]. 1977;20. Russian.

Стаття надійшла до редакції
24.03.2016



УДК 616.321-002-08:614.253.2-055

**О.А. Подплетня,
Т.М. Потапова**

**БІЛЬ У ГОРЛІ: САМОЛІКУВАННЯ
АБО КВАЛІФІКОВАНА ДОПОМОГА
СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ?**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра загальної та клінічної фармакології
(зав. – д. фарм. н., проф. Е.А. Подплетня)
пл. Соборна, 2, Дніпро, 49000, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of General and Clinical Pharmacy
Soborna sq., 2, Dnipro, 49000, Ukraine
e-mail: tany-potapova@yandex.ru*

Ключові слова: біль у горлі, провізор, сімейний лікар, самолікування
Key words: sore throat, pharmacist, family physician, self-treatment

Реферат. Біль в горле: самолечение или квалифицированная помощь семейного врача? Подплетня Е.А., Потапова Т.Н. Самолечение лекарственными средствами является актуальной проблемой здравоохранения, пациенты все чаще обращаются в аптеку и к провизору, минуя семейного врача по разным причинам. В данном случае роль провизора не сводится лишь к отпуску безрецептурных препаратов «по просьбе или по настоянию пациента». Такая ситуация требует от провизора не только знания фармакологии лекарственных препаратов, но и профессионального подхода к диагностике и лечению симптомов и синдромов. Фармакоэпидемиологическое исследование кафедры общей и клинической фармации показало, что порядка 93% населения г. Днепропетровска используют лекарственные средства без предварительной консультации с врачом. Провизор является связующим звеном между пациентом и семейным врачом, вовремя распознав ведущие симптомы, обеспечив симптоматическое лечение безрецептурными препаратами и убедив пациента обратиться за квалифицированной помощью к врачу. В статье на примере одного из наиболее