

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ШИШ Наталія Віталіївна

УДК 616.681-099-084:577.16

АНТИОКСИДАНТИ В ПРОФІЛАКТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО
ПОШКОДЖЕННЯ СІМ'ЯНИКІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ НАДХОДЖЕННІ ПРООКСИДАНТІВ
(експериментальне дослідження)
14.03.05 – фармакологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України Бобирьов Віктор Миколайович, Вищій державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтави, завідувач кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Воскресенський Олег Миколайович Інститут стоматології АМН України, м. Одеси, завідувач відділу фармакології і токсикології

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України Лук'янчук Віктор Дмитрович Луганський державний медичний університет МОЗ України м. Луганськ, завідувач кафедри фармакології

Захист відбудеться « 7 » травня 2008 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 в Одеському державному медичному університеті за адресою: 65082, м. Одеса, Валіховський пров., 2.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Одеського державного медичного університету за адресою: 65082, м. Одеса, Валіховський пров., 3.

Автореферат розісланий « 27 » березня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01

к. мед. н., доцент

В.В. Годован

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема безплідного браку до теперішнього часу залишається однією з найактуальніших і має не тільки медичне, але і соціальне значення [Т.Ю. Филиппова, 2005]. У більшості країн, у тому числі і промислово розвинених 30% браків залишаються бездітними [В.П. Чащин, 2003]. Причиною бездітності в 36-61% випадків є субфертильність чоловіків [В.Н. Золотухина, 2003; В.А. Божедомов, 2005].

Використання нераціональних промислових технологій приводить до збільшення екзотоксикантів в навколишньому середовищі [О.М. Воскресенський, 1997; В.Д. Лук'янчук, 2003; Ю.И. Кундиев, 2004] і на сучасному етапі розглядається як одна з найбільш поширених причин порушення репродуктивної функції людини [Н.Р. Шепельская, 2001; М.Г. Магомедов, 2002; А.Г. Войтенко, 2006], і приводе до зниження чоловічої фертильності і в решті до неповноцінності потомства [Н.К. Хитров, 2003; В.В. Гордієнко, 2005; І.М. Трахтенберг, 2006]. У сільському господарстві та міських умовах широке розповсюдження як пестициди знайшли похідні карбонової, пірідінкарбонової кислот - клопіралід і його солі [Dow Agro Sciences, 1998; Л.И. Повякель, 2001; М.Г. Проданчук, 2005]. Розвиток промисловості і транспорту, будівельної індустрії, сільськогосподарського виробництва супроводжується забрудненням навколишнього середовища сполуками важких металів, з них істотну увагу привертає свинець, як глобальний забруднювач [R.D. Masters, 2000; А.А. Добровольский, 2005; І.М. Трахтенберг, 2006].

Провідна роль процесів вільнорадикального перекисного окислення (ВРПО) ліпідів при дії на організм несприятливих екологічних чинників визнається багатьма дослідниками [О.М. Воскресенський, 1997; В.Н. Золотухина, 2003; В.Д. Лук'янчук, 2003; Л.П. Курпаш, 2006; М.М. Бабенко, 2006]. У деяких роботах показана роль вільних радикалів і перекисів в ушкоджувальній дії солей важких металів і пестицидів на макромолекули клітин, що дозволяє з повною підставою віднести їх в групу прооксидантів [І.М. Трахтенберг, 2001; М. Margues, 2001; О.Б. Леоненко, 2002]. Одним із загальних механізмів дії важких металів і пестицидів є порушення окислювально-встановлених процесів, зокрема посилення ВРПО ліпідів, перш за все, в швидко проліферуючих тканинах - клітинах гонад: сперматогенного епітелію, сперматоцитах і сперматозоїдах [О.І. Цебржинський, 2000; R.J. Potts, 2000; S.C. Sikka, 2001]. Є окремі публікації про гонадотоксичні властивості важких металів [І.М. Трахтенберг, 2000; Y.L. Huang, 2001]. Практично не вивчена токсикодинаміка гербіциду клопіраліду відносно репродуктивної системи. Відсутні ефективні методи лікування і профілактики наслідків дії важких металів і пестицидів на репродуктивну систему.

Дослідження останніх років дають підставу вважати перспективним застосування препаратів антиоксидантів (АО) як гонадопротекторів при дії на організм несприятливих

чинників зовнішнього середовища (солей важких металів і пестицидів), що індукують процеси ВРПО ліпідів в організмі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової НДР Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (ВДНЗУ «УМСА») МОЗ України «Вивчення специфічної фармакологічної активності біологічно активних речовин рослинного походження» (№ держреєстрації 0101U001130). Дисертант є співвиконавцем цієї теми.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є експериментальне обґрунтування застосування препаратів антиоксидантної дії для профілактики біохімічних, функціональних і морфологічних змін в сім'яниках при хронічній дії прооксидантів - ацетату свинцю і клопіраліду.

Для досягнення даної мети були поставлені наступні завдання:

1. Вивчити вплив хронічного введення ацетату свинцю на стан прооксидантно-антиоксидантної системи і морфофункціональних змін в сім'яниках білих щурів.

2. Вивчити вплив хронічної дії клопіраліду на стан прооксидантно-антиоксидантної системи і морфофункціональних змін в сім'яниках білих щурів.

3. Вивчити профілактичний вплив α -токоферолу ацетату на стан прооксидантно-антиоксидантної системи і морфофункціональні зміни в сім'яниках при хронічному надходженні ацетату свинцю і клопіраліду.

4. Вивчити профілактичний вплив екстракту ехінацеї рідкого на стан прооксидантно-антиоксидантної системи і морфофункціональні зміни в сім'яниках при хронічному надходженні ацетату свинцю і клопіраліду.

5. Вивчити профілактичний вплив азупростату, на стан прооксидантно-антиоксидантної системи і морфофункціональні зміни в сім'яниках при хронічному надходженні ацетату свинцю і клопіраліду.

Об'єкт дослідження: Профілактична ефективність антиоксидантів при вільнорадикальному ушкодженні сім'яників.

Предмет дослідження: Гонадопротекторна ефективність α -токоферолу ацетату, екстракту ехінацеї рідкого та азупростату в умовах тривалого надходження ацетату свинцю і клопіраліду до організму.

Методи дослідження: біохімічні, морфометричні, морфологічні, функціональні і статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено комплексне дослідження гонадотоксичної дії на тканини сім'яників клопіраліду і ацетату свинцю. Вперше виявлено посилення ВРПО ліпідів і розвиток морфофункціональних змін в сім'яниках при хро-

нічному надходженні прооксидантів - ацетату свинцю і клопіраліду, обумовлене дією вільнорадикальних продуктів. Вперше встановлені тісні кореляційні зв'язки між активністю антиоксидантних ферментів (АФ) і ступенем вираженості морфофункціональних змін в сім'яниках на тлі хронічного надходження ацетату свинцю і клопіраліду. Вперше встановлені гонадопротекторні ефекти екстракту ехінацеї рідкого, α -токоферолу ацетату та азупростату при хронічному надходженні ацетату свинцю і клопіраліду відносно стану прооксидантно-антиоксидантної системи і морфофункціональних характеристик сім'яників, кількісних характеристик сперматозоїдів і їх рухливості. Максимальну протекторну дію в цих умовах надав комплексний препарат - азупростат.

Новизна роботи підтверджена патентом України № 65274 від 01.07.2003 р. «Спосіб накопичення і отримання зрілих сперматозоїдів у дрібних лабораторних ссавців для їх подальшого дослідження», патентом України № 67944 від 01.07.2003 р. «Спосіб моделювання порушень сперматогенезу у дрібних лабораторних ссавців екзотоксикантами», патентом України № 66692 від 18.09.2003 р. «Засіб для біологічної профілактики і лікування патозооспермії при екзогенних причинах у дорослих ссавців».

Практичне значення одержаних результатів. Експериментально встановлені гонадопротекторні властивості препаратів АО при хронічному надходженні прооксидантів - ацетату свинцю і клопіраліду є підставою для їхнього застосування як гонадопротекторів. Зіставлення гонадопротекторних властивостей досліджених препаратів АО свідчило про більшу ефективність азупростату, що дає підставу для розширення показань для застосування препарату.

Результати роботи по вивченню гонадопротекторних властивостей препаратів антиоксидантної дії впроваджені в учбовий процес клінічних і теоретичних кафедр вузів України: Луганського державного медичного університету, Тернопільського державного медичного університету, Запорізького державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ВДНЗУ «УМСА».

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, наліз літератури за темою дисертації, відпрацьовані експериментальні моделі, виконана експериментальна частина роботи, а також проведений аналіз, систематизація і статистична обробка отриманих результатів. Сформульовані основні положення та висновки роботи, опубліковані основні положення дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були представлені на: II з'їзді токсикологів України (Київ, 2004); Міжнародному Медико-фармацевтичному конгресу "Ліки та життя" (Київ, 2005); II науково-практичній конференції

молодих вчених і фахівців «Актуальні проблеми фармакології і токсикології» (Київ, 2005); III Національному з'їзді фармакологів України (Одеса, 2006).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових робіт, серед яких 8 журнальних статей у спеціалізованих виданнях, рекомендованих ВАК України (4 - одноосібно). Одержано 3 патенти України. Надруковано 4 тез у матеріалах з'їздів, конгресів, науково-практичних конференцій різних рівнів.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 163 сторінках і складається з вступу, огляду літератури, розділу "Матеріал, моделі та методи дослідження", 3 розділів власних досліджень, заключення, висновків, списку використаних джерел. Одержані дані представлені в 17 таблицях, ілюстровані 48 рисунками. Бібліографія включає 266 джерел, з яких 169 представлено кирилицею, 97 - латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали моделі та методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були проведені експериментальні дослідження на 120 статевозрілих щурах-самцях і 180 статевозрілих щурах-самках лінії Wistar вагою 190-250 г. Лабораторних тварин утримували в умовах акредитованого віварію ВДНЗУ «УМСА» на типовому раціоні годування (раціон 3.2 згідно наказу 1179 про нормативи годування лабораторних тварин в закладах охорони здоров'я). Групування дослідів подане в табл. 1. Моделювання хронічної інтоксикації відтворювали внутрішньошлунковим введенням тваринам ацетату свинцю на фізіологічному розчині дозою 60 мг/кг маси тіла [А.І. Штенберг, 1983], або клопіраліду в дозі 150 мг/кг один раз на добу, експеримент тривав протягом 56 діб [С. Felkner, 1982]. Усі експериментальні дослідження були проведені під контролем комісії з біоетики ВДНЗУ «УМСА» (протокол №36 від 25.04.06).

Евтаназію щурів здійснювали під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг маси тіла, внутрішньоочеревинно) після добового голодування. У хронічних експериментах використовувались антиоксидантні препарати: α -токоферолу ацетат; екстракт ехінацеї пурпурової рідкий, азупростат на протязі 56 діб. Шлях введення і дозування АО подані в табл. 1. Дози препаратів АО відпрацьовані в лабораторії біохімії і фармакології антиоксидантів ВДНЗУ «УМСА» [В.М. Бобирьов, 1990], при цьому враховувалась мета дослідження – вивчення дії АО, як гонадопротекторів.

Таблиця 1
Групування експериментів на щурах

№ серії	Прооксидант. Добова доза мг/кг маси тіла, шлях введення	Кількість тварин	Препарат добова доза мг/кг маси тіла, шлях введення

1	Інтактні	10	-
2	Інтактні	10	фізіологічний розчин, 1мл, per os
3	Ацетат свинцю, 60 мг/кг per os	20	-
4	Ацетат свинцю, 60 мг/кг per os	10	α- токоферолу ацетат, 10 мг/кг, per os
5	Ацетат свинцю, 60 мг/кг per os	10	Екстракт ехінацеї пурпурової рідкий, 5 мг/кг, per os
6	Ацетат свинцю, 60 мг/кг per os	10	Азупростат, 30 мг/кг, per os
7	Клопіралід, 150 мг/кг per os	20	-
8	Клопіралід, 150 мг/кг per os	10	α- токоферолу ацетат, 10 мг/кг, per os
9	Клопіралід, 150 мг/кг per os	10	Екстракт ехінацеї пурпурової рідкий, 5 мг/кг, per os
10	Клопіралід, 150 мг/кг per os	10	Азупростат, 30 мг/кг, per os

Основними об'єктами дослідження у експериментальних тварин були кров, тканина сім'яників і сперма. У крові і тканинах сім'яників експериментальних тварин досліджували біохімічні показники: дієнові кон'югати (ДК) в сироватці [О.М. Воскресенский, В.А. Дельва, 1982], ТБК-реактанти в сироватці та сім'яниках [Ю.А. Владимиров, А.І. Арчаков, 1972], Спонтанний гемоліз еритроцитів (СГЕ) [В.В. Спиричев, И.И. Матусин, 1970], активність супероксиддисмутази (СОД) в крові [О.С. Брусов, А.М Герасимов, 1976], каталази в крові [О.Г. Архипова, 1995], вміст церулоплазміну [В.Г. Колб, В.С. Камышников, 1976]. В тканинах сім'яників визначали джерело активних форм кисню (АФК) (in vitro) [О.І. Цебржинський, 2002].

Проводили морфометричні дослідження з визначенням маси сім'яників та масового коефіцієнту [Г.Г. Автанділов, 1990]. Оцінювали морфологічний стан сперматогенного епітелію, на зрізі сім'яника у кожному каналці визначали кількість шарів сперматогенного епітелію, кількість каналців з 3 і 4 шарами епітелію, обчислювали індекс сперматогенезу [І.В. Саноцькій, 1979; О.В. Стефанов, 2001]. Крім того визначали кількість: нормальних сперматогоній, каналців з 12 стадією мейозу, каналців із злущеним сперматогенним епітелієм, каналців з атрофічним або пошкодженим епітелієм [Ю.І. Ухов, 1983; Д.С. Саркісова, 1996]. Зрілі сперматозоїди вилучали з придатку та підраховували кількість сперматозоїдів, життєздатність сперматозоїдів визначали за допомогою еозинового тесту, підраховували кількість живих та мертвих клітин. Визначали кількість патологічних форм сперматозоїдів [Ю.В. Іванов, 1983]. Також оцінювали рухливість сперматозоїдів: підраховували відсоток клітин з швидкою поступальною ходою (50 мм/сек) - нормокінезис, сповільненою поступальною ходою – гіпокінезис (менше 40 мм/сек), нерухомих - акінезис, і безладними рухами, що коливаються, - дискінезис [М.А. Базарнова, 1988].

Для визначення репродуктивної здатності самців їх спарювали з інтактними самками у співвідношенні 1:5. На 21-й день вагітності самок виводили з експерименту, для кожної самки підраховувалися: загальна кількість жовтих тіл в яєчниках; кількість місць імпланта-

ції; кількість живих плодів; кількість мертвих ембріонів; кількість резорбованих зародків і плодів [Н.Р. Шепельська, 2001]. Виходячи з даних показників, обчислювали загальну ембріональну і постімплантаційну летальність [Т.І. Харченко, 1988].

Статистичну обробку результатів було проведено за допомогою комп'ютерного пакета програм «Exell» та «Statistica for Windows. Release 6.0», розробленою фірмою StatSoft з використанням t критерія Ст'юдента та кореляційного аналізу по Спірману. Достовірно різними вважались результати при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. При хронічному введенні щурам прооксиданту - ацетату свинцю спостерігалася індукція ВРПО ліпідів, що супроводжується підвищенням рівня первинних і проміжних продуктів ВРПО ліпідів в крові і тканинах сім'яників (рис. 1), падінням антиоксидантної забезпеченості організму піддослідних тварин ($p < 0,05$). У тварин на тлі падіння активності каталази ($p < 0,02$) і вмісту церулоплазміну ($p < 0,01$), спостерігалася індуктивне підвищення активності СОД ($p < 0,001$). Це призводило до морфологічних порушень в сім'яниках у вигляді атрофії сперматогенного епітелію, порушення його диференціювання, набряку межуточної тканини, запальної інфільтрації межуточної тканини, спустошення сім'яних каналців, ушкодження сперматогенного епітелію, зниження індексу сперматогенезу і кількості сперматозоїдів, збільшення кількості патологічних форм сперматозоїдів, форм з гіпо- і дискінезисом (табл. 2). Порушення репродуктивної функції щурів самців приводили до істотних розладів ембріо- і фетогенезу у спарених з ними інтактних самок (рис. 2).

Аналогічні, але виражені більшою мірою, зміни спостерігалися при хронічному введенні клопіраліду. Виявлялась активація ВРПО ліпідів в організмі, і зниження рівня гідрофобних АО. У крові та тканинах сім'яників достовірно збільшувався рівень ТБК-реактивних АО. У крові тварин наростала концентрація ДК ($p < 0,01$) (рис. 3), зростання рівню СГЕ ($p < 0,05$), прогресивно знижувалася активність каталази ($p < 0,05$) і вміст церулоплазміну ($p < 0,01$), на тлі збільшеної активності СОД ($p < 0,001$). Відмічалось спустошення сім'яних каналців, ураження сперматогенного епітелію особливо на кінцевих етапах сперматогенезу, некроз каналців сім'яників. Що, призводило до зниження індексу сперматогенезу, функціональної здатності сперми, зростання патологічних форм сперматозоїдів, порушення їх рухливості (див. табл. 2). Спостерігалися порушення ембріо- і фетогенезу у спарених з ними інтактних самок, знижувалася кількість місць імплантації і живих ембріонів, збільшувалося число мертвих і резорбованих зародків, підвищувалася загальна і постімплантаційна ембріональна летальність (рис. 4).

Аналіз виявлених змін свідчить, що дія ацетату свинцю призводила до більш вираженої інтенсифікації ВРПО ліпідів у крові, а клопіраліду - в тканинах сім'яників, що, вочевидь,

обумовлено тропністю прооксидантів до відповідних тканин. Дія обох прооксидантів призводила до дискоординації між інтенсивністю ВРПО і антиоксидантною забезпеченістю, що супроводжувалося порушенням окислювальних процесів і активності АФ. Визначення генерації АФК в тканинах сім'яників свідчить, що провідний внесок в продукцію супероксиду в сім'яниках при дії ацетату свинцю дає мітохондріальне окислення, а вплив клопіраліду стимулює витік супероксиду з мікосомального електронно-транспортного ланцюга.

В цілому одержані дані свідчать про те, що за рахунок прооксидантних ефектів клопіраліду і ацетату свинцю спостерігалось зниження запліднюючої здатності сперми. Що підтверджувалось результатами проведеного кореляційного аналізу. У щурів, що одержували ацетат свинцю, виявлений тісний зворотний взаємозв'язок між рівнем СГЕ, що відображає забезпеченість організму гідрофобними АО, і індексом сперматогенезу $r=-0,78$. Рівень продуктів ВПРО ліпідів ТБК-реактантів в сім'яниках корелює з кількістю сперматозоїдів з дискінезісом $r=0,78$, та з кількістю каналців з атрофічним або ушкодженим епітелієм $r=0,80$. Підтверджує ці закономірності

Рис. 1. Зміст ДК в сироватці крові та ТБК-реагуючих продуктів в тканинах сім'яників тварин, що отримували препарати АО на тлі введення ацетату свинцю.

В рис. 1-4: * - достовірність порівняно з інтактною групою;

** - достовірність порівняно з контрольною групою.

Рис. 2. Кількість живих, мертвих и резорбованих ембріонів у інтактних самок спарених с самцями, що отримували препарати АО на тлі введення ацетату свинцю.

виявлений зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ТБК-реактантів з кількістю нормальних сперматогонієв $r=-0,81$.

У щурів-самців, що одержували клопіралід встановлені аналогічні кореляційні зв'язки між рівнем ВРПО ліпідів і функціональними показниками репродуктивної системи: рівень ТБК-реактантов крові прямо корелював з кількістю каналців із злуцением епітелієм $r=0,83$. Виявлялася пряма кореляційна залежність між рівнем ТБК-реактантів в сім'яниках з кількістю сперматозоїдів з дискінезісом $r=0,82$, що прямо указує на патогенетичний зв'язок рівня ВРПО ліпідів і порушення рухливості сперматозоїдів. Активність антиоксидантного захисту впливав на процеси імплантації зародка, про що свідчив прямий кореляційний зв'язок між активністю каталази і кількістю місць імплантації на самку $r=0,94$. В цей же час збільшена активність субстратіндуцибельної СОД обумовлена компенсаторною реакцією на підвищення продукції АФК. Таким чином, тісні кореляційні зв'язки між концентрацією продуктів ВРПО ліпідів, станом сперматогенного епітелію, рухливістю сперматозоїдів, ембріональною

летальністю вказували на патогенетичну роль процесів ВРПО в ушкодженні репродуктивної системи прооксидантами у щурів,

Таблиця 2

Функціональні показники сперми щурів, які отримували препарати АО на тлі хронічного надходження прооксидантів ($M \pm m$)

	Інтактні	Введення ацетату свинцю	Ацетат свинцю + α -токоферолу ацетат	Ацетат свинцю + екстракт ехінацеї	Ацетат свинцю + азупростат	Введення клопіраліду	Клопіралід + α -токоферолу ацетат	Клопіралід + екстракт ехінацеї	Клопіралід + азупростат
Кількість сперматозоїдів, млн	48,0 \pm 3,7	27,2 \pm 3,8 $p_1 < 0,05$	42,6 \pm 3,6 $p_2 < 0,02$	38,7 \pm 2,0 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,002$	46,8 \pm 3,0 $p_2 < 0,01$	30,6 \pm 3,5 $p_1 < 0,01$	46,1 \pm 2,6 $p_2 < 0,002$	40,4 \pm 2,9 $p_2 < 0,005$	48,2 \pm 3,5 $p_2 < 0,001$
Кількість мертвих сперматозоїдів, млн	9,6 \pm 0,8	20,6 \pm 0,9 $p_1 < 0,01$	16,2 \pm 1,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	12,7 \pm 1,4 $p_2 < 0,001$	10,4 \pm 0,7 $p_2 < 0,001$	17,5 \pm 1,1 $p_1 < 0,001$	13,4 \pm 1,4 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	10,6 \pm 0,9 $p_2 < 0,001$	9,9 \pm 0,4 $p_2 < 0,001$
Кількість патологічних форм сперматозоїдів, млн	8,0 \pm 0,9	24,3 \pm 1,6 $p_1 < 0,01$	17,1 \pm 0,4 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	11,8 \pm 1,8 $p_2 < 0,001$	9,4 \pm 0,8 $p_2 < 0,001$	19,0 \pm 0,9 $p_1 < 0,001$	14,8 \pm 1,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,02$	10,2 \pm 0,7 $p_2 < 0,001$	9,1 \pm 1,0 $p_2 < 0,001$
Кінезіграма									
Нормокінезис, %	89,0 \pm 4,2	28,2 \pm 3,2 $p_1 < 0,001$	77,2 \pm 9,6 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	79,5 \pm 4,5 $p_2 < 0,001$	86,5 \pm 9,4 $p_2 < 0,001$	26,8 \pm 3,2 $p_1 < 0,001$	77,3 \pm 8,5 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	79,9 \pm 3,7 $p_2 < 0,001$	86,2 \pm 9,8 $p_2 < 0,001$
Гіпокінезис, %	0,7 \pm 0,33	30,8 \pm 3,6 $p_1 < 0,001$	2,9 \pm 1,8 $p_2 < 0,001$	6,9 \pm 3,8 $p_2 < 0,002$	1,4 \pm 1,4 $p_2 < 0,001$	34,7 \pm 4,3 $p_1 < 0,001$	3,8 \pm 3,5 $p_2 < 0,001$	7,0 \pm 3,7 $p_2 < 0,001$	2,2 \pm 1,5 $p_2 < 0,001$
Акінезис, %	9,4 \pm 0,9	31,0 \pm 2,0 $p_1 < 0,001$	16,4 \pm 1,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	11,2 \pm 1,5 $p_2 < 0,001$	10,2 \pm 0,2 $p_2 < 0,001$	29,3 \pm 1,8 $p_1 < 0,001$	14,9 \pm 1,2 $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,001$	10,8 \pm 1,1 $p_2 < 0,001$	10,1 \pm 1,2 $p_2 < 0,001$
Дискінезис, %	0,9 \pm 0,4	10,0 \pm 1,5 $p_1 < 0,001$	3,5 \pm 0,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,4 \pm 1,2 $p_2 < 0,001$	1,9 \pm 1,3 $p_2 < 0,001$	9,2 \pm 1,5 $p_1 < 0,001$	4,0 \pm 0,6 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	2,3 \pm 1,5 $p_2 < 0,001$	1,5 \pm 1,0 $p_2 < 0,01$

Примітка: p_1 - різниця достовірна в порівнянні з величинами інтактної групи, p_2 - різниця достовірна в порівнянні з

величинами контрольної групи.

Рис. 3. Зміст ДК в сироватці крові та ТБК-реагуючих продуктів в тканинах сім'яників тварин, що отримували препарати АО на тлі введення клопіраліда.

Рис. 4. Кількість живих, мертвих и резорбованих ембріонів у інтактних самок спарених с самцями, що отримували препарати АО на тлі введення клопіраліду.

що приводило до розвитку біохімічних, морфологічних і функціональних порушень в сім'яниках, зниження фертильності і, зрештою, загибелі потомства.

Введення α -токоферолу ацетату при хронічному надходженні прооксиданту ацетату свинцю призводило до зниження рівня первинних і проміжних продуктів ВРПО в крові тварин і тканинах сім'яників і підвищувало ефективність функціонування системи антиоксидантного захисту (САЗ) в організмі (див. рис. 1), поліпшувало стан сперматогенного епітелію, деякі кількісні характеристики сперми, але не змогло нормалізувати кількість каналців зі злуценим епітелієм та у стадії дозрівання, індекс сперматогенезу, кількість мертвих і патологічних форм сперматозоїдів, кількість сперматозоїдів з а- і дискінезисом (див. табл. 2). При спаровуванні цих самців у інтактних самок, збільшувалася кількість жовтих тіл, місць імплантації і числа живих ембріонів на самку. Проте α -токоферолу ацетат істотно не впливав на число мертвих і резорбованих зародків, величину загальної і постімплантаційної летальності (див. рис. 2).

Введення екстракту ехінацеї рідкого при хронічному надходженні ацетату свинцю також викликало зниження ВРПО ліпідів, але більш виражене в тканинах сім'яників, ніж в крові (див. рис. 1). Протекторна дія екстракту ехінацеї рідкого виявлялася в нормалізації морфологічних характеристик сім'ярдного епітелію і рухливості сперматозоїдів (див. табл. 2), але при цьому зберігалася висока кількість каналців із злуценим епітелієм, а кількість каналців з 12-стадією мейозу і загальна кількість сперматозоїдів залишалися на рівні контрольної групи. У інтактних самок нормалізувалася кількість живих, мертвих і резорбованих зародків, ембріональна летальність (див. рис. 2). Проте зберігалася зменшена кількість жовтих тіл і місць імплантації.

Введення азупростату при хронічному надходженні ацетату свинцю призводило до вираженого зниження ВРПО ліпідів в крові і тканинах сім'яників (див. рис. 1), що в істотній мірі знижало ушкоджувальну дію вільнорадикальних продуктів на репродуктивну систему. Нормалізувало стан сперматогенного епітелію, кількісні характеристики сперми і рухливість сперматозоїдів щурів (див. табл. 2), а також привело до нормалізації показники ембріо- і фетогенезу у спарених з ними інтактних самок (див. рис. 2).

Введення α -токоферолу ацетату при хронічному надходженні клопіраліду призводило до зниження продуктів ВРПО ліпідів (див. рис. 3), причому приріст ТБК-реактантів в крові

був нижчий, ніж в тканинах сім'яників. Відновлювалася САЗ організму, про що свідчить нормалізація активності антиоксидантних ферментів крові. Поліпшився морфофункціональний стан сперматогенного епітелію і деякі кількісні характеристики сперми, але не впливало на кількість каналців зі злущеним епітелієм та у стадії дозрівання, кількість мертвих і патологічних форм сперматозоїдів та сперматозоїдів з а- і дискінезисом (див. табл. 2). У інтактних самок, спарених з цими самцями, збільшилось кількості жовтих тіл, місць імплантації, живих ембріонів. Проте кількість резорбованих зародків, величина загальної і постімплантаційної летальності залишалися на рівні показників контрольної групи (див. рис. 4).

Профілактичне введення екстракту ехінацеї на тлі введення клопіраліду призводило до підвищення САЗ тканин сім'яників (див. рис. 3), поліпшувало морфологічний стан сперматогенного епітелію і рухливість сперматозоїдів (див. табл. 2), але при цьому залишалось на рівні контрольної групи кількість каналців з 12 стадією мейозу і у стадії росту, не змінилась кількість нормальних сперматогоніїв і загальна кількість сперматозоїдів. У інтактних самок, спарених з самцями цієї групи, збільшувалася кількість живих ембріонів, знижувалася кількість мертвих і резорбованих зародків, загальна ебріональна і постімплантаційна летальність, проте зберігалися низькими кількості жовтих тіл і місць імплантації (див. рис. 4).

Введення азупростату при хронічному надходженні клопіраліду призводило до нормалізації вмісту первинних і проміжних продуктів ВРПО в тканинах сім'яників і крові (див. рис. 3), активності антиоксидантних ферментів, сприяло поліпшенню стану сперматогенного епітелію (нормалізації індексу сперматогенезу, кількості нормальних сперматогоніїв, числа каналців із злущеним або атрофічним епітелієм, кількості каналців у стадії росту і дозрівання), кількісних показників сперми щурів, нормалізації рухливості сперматозоїдів (див. табл. 2), хоча і залишалися дещо підвищеними кількості сперматозоїдів з гіпо- і дискінезисом. Нормалізувались показники ембріо- і фетогенезу у інтактних самок (див. рис. 4).

Враховуючи системність біологічного інгібування ВРПО ліпідів, комплексна дія компонентів препарату азупростат забезпечувала найбільш виражений гонадопротективний ефект, що доводить ефективність його застосування і визначає пріоритетне використання азупростату для фармакологічної корекції чоловічого безпліддя, викликаного надходженням сполук прооксидантної дії.

В цілому, одержані дані свідчать про доцільність застосування АО для профілактики біохімічних, функціональних і морфологічних змін в сім'яниках при хронічному впливі на організм сполук прооксидантної дії (важких металів і пестицидів).

ВИСНОВКИ

В роботі отримані дані експериментального обґрунтування ефективності використання препаратів антиоксидантної дії як гонадопротекторів при хронічному впливі прооксидантів.

1. Хронічне введення щурам ацетату свинцю в дозі 60 мг/кг маси тіла призводило до підвищення рівня вільнорадикального перекисного окислення ліпідів в крові і тканинах сім'яників, збільшення продукції активних форм кисню за рахунок мітохондріального окислення ($p < 0,05$), в тканинах сім'яників спостерігалась атрофія сперматогенного епітелію, порушення його диференціювання, набряк і запальна інфільтрація межуточної тканини, зниження життєздатності, рухливості і запліднюючої здібності сперматозоїдів.

2. Хронічне введення щурам клопіраліду в дозі 150 мг/кг маси тіла приводило до інтенсифікації процесів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів в крові і тканинах сім'яників (збільшувався рівень ТБК-реактивів ($p < 0,001$) та продукції активних форм кисню за рахунок мікросомального окислення ($p < 0,05$)), спостерігалось спустошення сім'яних каналців, ураження сперматогенного епітелію особливо на кінцевих етапах сперматогенезу, некроз каналців сім'яників, збільшення мертвих ($p < 0,001$) і патологічних форм сперматозоїдів ($p < 0,001$), порушення їх рухливості і запліднюючої здібності, що призводило до порушення ембріо- і фетогенезу у інтактних самок.

3. Введення α -токоферолу ацетату в дозі 10 мг/кг маси тіла на тлі хронічного надходження ацетату свинцю призводило до зниження рівня продуктів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів в крові і тканинах сім'яників, поліпшувало стан сперматогенного епітелію, кількісні характеристики сперми, але не змогло нормалізувати кількість каналців зі злущеним епітелієм та у стадії дозрівання, індекс сперматогенезу, кількість мертвих і патологічних форм сперматозоїдів та їх рухливість. Введення α -токоферолу ацетату в дозі 10 мг/кг маси тіла на тлі хронічного надходження клопіраліду призводило до зниження продуктів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів, поліпшувало морфофункціональний стан сперматогенного епітелію і кількісні характеристики сперми, але не впливало на кількість каналців зі злущеним епітелієм та у стадії дозрівання, кількість мертвих і патологічних форм сперматозоїдів та рухливість сперматозоїдів.

4. Введення екстракту ехінацеї рідкого в дозі 5 мг/кг маси тіла, на тлі тривалого надходження ацетату свинцю призводило до зниження вільнорадикального перекисного окислення ліпідів, але більш виражене в тканинах сім'яників, ніж у крові, покращувало функціональну здатність сперматозоїдів, але мало впливало на рівень розподілу сперматогенного епітелію. Введення екстракту ехінацеї рідкого в дозі 5 мг/кг маси тіла, на фоні тривалого надходження клопіраліду призводило до підвищення системи антиоксидантного захисту тка-

нин сім'яників, поліпшувало морфологічний стан сперматогенного епітелію і встановлювало рухливість сперматозоїдів.

5. Введення азупростату в дозі 30 мг/кг маси тіла на тлі хронічного надходження ацетату свинцю відновило стан прооксидантно-антиоксидантної системи в крові і тканинах сім'яників, попередило розвиток морфологічних змін в сім'яниках і порушень функціональних характеристик сперми, що привело до норми показники ембріо- і фетогенезу у інтактних самок. Введення азупростату в дозі 30 мг/кг маси тіла на тлі хронічного надходження клопіраліду нормалізувало вміст продуктів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів в тканинах сім'яників і крові, активність антиоксидантних ферментів, поліпшувало стан сперматогенного епітелію, кількісні показники сперми щурів та рухливість сперматозоїдів, нормалізувало показники ембріо- і фетогенезу у інтактних самок. Зіставлення гонадопротекторних властивостей досліджених препаратів антиоксидантів (α -токоферолу ацетату, екстракту ехінацеї рідкого, азупростату) свідчило про більшу ефективність азупростату, що дозволяє розширити показання для застосування цього препарату, як гонадопротектора при хронічному впливу на організм прооксидантів - сполук важких металів та пестицидів.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шиш Н.В., Почерняева В.Ф., Цебржинський О.И. Определение источников активных форм кислорода // Буковинський медичний вісник. - 2005. - Т.9. - №2. - С. 214-215. *Вклад дисертанта:* моделювання методу, підбір та аналіз літературних джерел.

2. Шиш Н.В. Функциональные изменения сперматогенеза при воздействии солей свинца и клопиралида на самцов белых крыс // Світ медицини та біології. – 2006. - №1. - С. 66-69. *Вклад дисертанта:* аналіз та підбір літератури, проведення експерименту, написання статті.

3. Шиш Н.В. Влияние экстракта эхинацеи жидкого на морфо-функциональные показатели репродуктивной системы крыс самцов при длительном поступлении клопиралида // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник медичної стоматологічної академії. – 2006. – Т.6, Вип.1-2 (13-14). – С. 285-288. *Вклад дисертанта:* аналіз та підбір літератури, проведення експерименту, написання статті.

4. Шиш Н.В. Повреждающее действие при длительном поступлении клопиралида на репродуктивную систему крыс самцов // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник медичної стоматологічної академії. – 2006. – Т.6, Вип.3(15). – С. 19-23. *Вклад дисертанта:* аналіз та підбір літератури, проведення експерименту, написання статті.

5. Шиш Н.В. Влияние антиоксидантов на оплодотворяющую способность спермы белых крыс при длительном поступлении клопиралида // Світ медицини та біології. – 2006. -

№3. - С. 56-59. *Вклад дисертанта*: підбір літератури, проведення експерименту, написання статті.

6. Шиш Н.В., Бобырев В.Н. Влияние препаратов антиоксидантов на биохимические и морфофункциональные показатели репродуктивной системы крыс-самцов при длительном поступлении клопиралида // Одеський медичний журнал. -2006. - №2(94). – С 33-36. *Вклад дисертанта*: виконання експерименту, математична обробка матеріалу, написання статті.

7. Шиш Н.В., Бобырев В.Н. Влияние препаратов антиоксидантов на биохимические и морфо-функциональные показатели репродуктивной системы крыс-самцов при длительном поступлении ацетата свинца // Світ медицини та біології. – 2006. - №2. - С. 60-65. *Вклад дисертанта*: виконання експерименту, аналіз та математична обробка матеріалу, написання статті.

8. Шиш Н.В., Бобырев В.Н., Почерняева В.Ф. Влияние антиоксидантов на нарушения функциональной способности спермы белых крыс при длительном поступлении ацетата свинца // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – Вип.3. - С. 91-93. *Вклад дисертанта*: виконання експерименту, аналіз та математична обробка матеріалу, написання статті.

9. Патент України № 66692 «Засіб для біологічної профілактики та лікування патозооспермії з екзогенних причин у дорослих ссавців» МПК 7 А61К35/52; Шиш Н.В.; Заявл. 18.09.03; Опубл. 17.05.04; Бюл. №5. *Вклад дисертанта*: аналіз літератури, експериментальне обґрунтування ефективності засобу, оформлення заявки на патент.

10. Патент України № 65274 «Спосіб накопичення і отримання зрілих сперматозоїдів у дрібних лабораторних ссавців для їх подальшого дослідження»; МПК 7 А61В5/00; Шиш Н.В., Почерняєва В.Ф., Бобирьов В.М., Шиш С.В.; Заявл. 01.07.03; Опубл. 15.03.04; Бюл. №3. *Вклад дисертанта*: проведення патентного пошуку, оформлення заявки на патент.

11. Патент України № 67944 Деклараційний на винахід «Спосіб моделювання порушень сперматогенезу у дрібних лабораторних ссавців екзотоксикантами»; МПК 7 А61В5/00; Шиш Н.В., Почерняєва В.Ф., Бобирьов В.М., Шиш С.В.; Заявл. 01.07.2003; Опубл 15.07.2004; Бюл. №7. *Вклад дисертанта*: аналіз літератури, експериментальне обґрунтування ефективності засобу, оформлення заявки на патент.

12. Почерняєва В.Ф., Шиш Н.В., Цебржинський О.І. Профілактичні ефекти екстракту ехінацеї в умовах токсичного ушкодження сім'яників // II з'їзд Токсикологів України. Київ, 12-14 жовтня 2004 р. – Київ, 2004. - С. 133-134. *Вклад дисертанта*: аналіз експериментальних даних, написання тез.

13. Почерняєва В.Ф., Шиш Н.В. Использование экстракта эхинацеи пурпурной в профилактике токсического повреждения семенников // «Ліки та життя» міжнародний медико-фармацевтичний конгрес. Київ, 15-18 лютого 2005 р. – Київ, 2005. – С. 143-144. *Вклад дисертанта*: проведення патентного пошуку, оформлення заявки на патент.

ртамта: аналіз літератури, проведення експерименту та аналіз отриманих результатів, написання тез.

14. Шиш Н.В., Почерняєва В.Ф., Муляр Л.А. Влияние азупростата на функциональные и морфологические нарушения в семенниках при токсическом действии пестицидов // «Актуальні проблеми фармакології та токсикології» II науково-практична конференція молодих вчених та спеціалістів. Київ, 22 грудня 2005 р. - Київ, 2005. - С. 68. *Вклад дисертанта*: аналіз літератури, проведення експерименту та аналіз отриманих результатів, написання тез.

15. Шиш Н.В., Почерняєва В.Ф., Бобирьов В.М. Застосування антиоксидантів при порушенні морфофункціональних показників репродуктивної системи щурів-самців на фоні тривалого надходження ацетату свинцю // III Національний з'їзд фармакологів України. Одеса, 17-20 жовтня 2006 р. - Одеса, 2006. - С. 199. *Вклад дисертанта*: проведення експерименту та аналіз отриманих результатів, написання тез.

АНОТАЦІЯ

Шиш Н.В. *Антиоксиданти в профілактичній терапії вільнорадикального пошкодження сім'яників при хронічному надходженні прооксидантів (експериментальне дослідження).* - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.03.05 - фармакологія. - Одеський державний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2008.

Дисертація присвячена експериментальному обґрунтуванню застосування препаратів антиоксидантної дії (α -токоферолу ацетат, екстракт ехінацеї рідкий, азупростат) для профілактики біохімічних, функціональних і морфологічних змін в сім'яниках при хронічній дії прооксидантів - ацетату свинцю і клопіраліду.

Введення прооксидантів ацетату свинцю в дозі 60 мг/кг та клопіраліду 150 мг/кг приводило до активації прооксидантної і інгібування антиоксидантної систем організму, що викликало розвиток біохімічних, морфологічних і функціональних порушень в сім'яниках, зниження фертильності самців та з рештою загибелі потомства. Застосування препаратів антиоксидантів на тлі введення прооксидантів приводило: α -токоферолу ацетат в дозі 10 мг/кг знижував вільнорадикальне перекисне окислення ліпідів в крові і в тканинах сім'яників, але надавав недостатню протекторну дію на якість сперми; введення екстракту ехінацеї в дозі 5 мг/кг приводило до підвищення активності системи антиоксидантного захисту тканин сім'яників, але питомо не впливало на кількісні характеристики сперми; азупростат в дозі 30 мг/кг призводив до зниження вільнорадикального перекисного окислення ліпідів в крові і тканинах сім'яників, нормалізації морфологічних змін у сім'яниках, функціональної готов-

ності сперми і показників ембріо- і фетогенезу у інтактних самок. Азупростат забезпечив найбільш виражений гонапротекторний ефект.

Ключові слова: вільнорадикальне перекисне окислення ліпідів, антиоксиданти, репродуктивна система, профілактика.

АННОТАЦІЯ

Шии Н.В. Антиоксиданты в профилактической терапии свободнорадикального повреждения семенников при хроническом поступлении прооксидантов (экспериментальное исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Одесский государственный медицинский университет кафедра общей и клинической фармакологии, Одесса, 2008.

Диссертация посвящена экспериментальному обоснованию применения препаратов антиоксидантного действия (α -токоферола ацетат, экстракт эхинацеи жидкий, азупростат) для профилактики биохимических, функциональных и морфологических изменений в семенниках при хроническом воздействии прооксидантов - ацетата свинца и клопиралида. Хроническое введение крысам ацетата свинца в дозе 60 мг/кг массы тела приводило к повышению уровня свободнорадикального перекисного окисления липидов, увеличению продукции активных форм кислорода за счет митохондриального окисления. Наблюдалась атрофия сперматогенного эпителия, нарушение его дифференцирования, отек и воспалительная инфильтрация межтубулярной ткани, снижение жизнеспособности, подвижности сперматозоидов и их оплодотворяющей способности. Хроническое введение крысам клопиралида в дозе 150 мг/кг массы тела приводило к увеличению продукции активных форм кислорода за счет микросомального окисления. Наблюдалось опустошение семенных канальцев, поражение сперматогенного эпителия на конечных этапах сперматогенеза, увеличение количества мертвых и патологических форм сперматозоидов, нарушение их подвижности, что приводило к нарушению эмбрио- и фетогенеза у интактных самок. Введение α -токоферола ацетата в дозе 10 мг/кг массы тела на фоне поступления ацетата свинца приводило к снижению уровня продуктов свободнорадикального перекисного окисления липидов, улучшало состояние сперматогенного эпителия, количественные характеристики спермы, но не повлияло на количество канальцев со слущенным эпителием и в стадии дозревания, индекс сперматогенеза, количество мертвых и патологических форм сперматозоидов, и их подвижность. Введение α -токоферола ацетата в дозе 10 мг/кг массы тела на фоне поступления клопиралида приводило к восстановлению системы антиоксидантной защиты организма, улучшало морфофункциональное состояние сперматогенного эпителия и количественные характеристики спермы, но не влияло на оплодотворяющую способность спермы. Введение экстракта эхинацеи жидкого

в дозе 5 мг/кг массы тела, на фоне поступления ацетата свинца приводило к снижению свободнорадикального перекисного окисления липидов, более выраженное в тканях семенников, улучшало функциональную способность сперматозоидов, но мало влияло на уровень деления клеток сперматогенного эпителия. Введение экстракта эхинацеи жидкого в дозе 5 мг/кг массы тела, на фоне поступления клопиралида приводило к повышению уровня системы антиоксидантной защиты семенников, улучшало морфологическое состояние сперматогенного эпителия и восстанавливало подвижность сперматозоидов, но не повлиял на количество нормальных сперматогониев и общее количество сперматозоидов. Введение азупростата в дозе 30 мг/кг массы тела на фоне поступления ацетата свинца нормализовало метаболические изменения в крови и тканях семенников, предупредило развитие морфологических изменений в семенниках и нарушений функциональных характеристик спермы, что привело к норме показатели эмбрио- и фетогенеза у интактных самок. Введение азупростата в дозе 30 мг/кг массы тела на фоне поступления клопиралида нормализовало содержание первичных и промежуточных продуктов свободнорадикального перекисного окисления липидов в тканях семенников и крови, нормализации состояния сперматогенного эпителия, количественных показателей спермы крыс, подвижности сперматозоидов, также нормализовало показатели эмбрио- и фетогенеза у интактных самок. Препарат азупростат выявил наиболее выраженный гонапротекторный эффект.

Ключевые слова: свободнорадикальное перекисное окисление липидов, антиоксиданты, репродуктивная система, профилактика.

SUMMARY

Shysh N.V. Antioxidants in the prophylactic therapy of a free-radical testicular glands' damage under the chronic prooxidants income (experimental research). - Manuscript.

The dissertation for a candidate's of medical science degree in speciality 14.03.05 - pharmacology. - Odessa State Medical University, Odessa, 2008.

The dissertation is devoted to the experimental substantiation of the antioxidant-action drugs application (α -tocopherol acetate, liquid echinacea's extract, azuprostat) for the purpose of prophylaxis of biochemical, functional and morphological changes in testicular glands under the chronic impact of prooxidants - acetate of lead and klopyralid.

The entering of prooxidants - acetate of lead in the dose of 60 mgs/kg and klopyralid 150 mg/kg resulted in activating of prooxidants' and inhibition of antioxidants' systems of the oxidizing-restoration homoeostasis, that caused development of biochemical, morphological and functional violations in testicular glands, fertility decreasing and, at last, death of descendants. Application of antioxidant drugs while background receiving the prooxidants resulted: thus α -tocopherol acetate in the dose of 10 mg/kg reduced free-radical peroxide lipid oxidization more marked in

blood than in testicular glands' tissue, but rendered insignificant protective action on the quality of sperm; the entering of echinacea's extract in the dose of 5 mg/kg resulted to the increasing of antioxidant defense system of the testicular glands' tissue, but rendered insufficient corrective action on the quantitative characteristics of sperm; azuprostat in the dose of 30 mg/kg that resulted in the decreasing of a free-radical peroxide lipid oxidization, normalization of the testicular glands' morphological state, functional readiness of the sperm and embryo- and fetogenesis' indexes at the intact females. Composite action of azuprostat components provided the most marked gonadoprotective effect.

Keywords: free-radical peroxide lipid oxidization, antioxidants, reproductive system, prophylaxis.