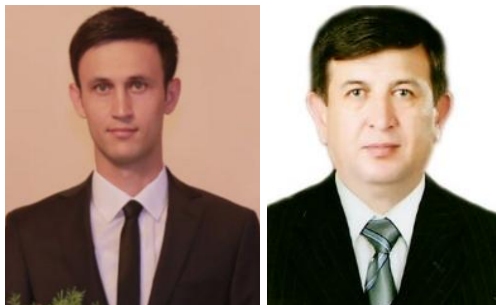


ОҚ КАЛАМУШЛАР МОЯГИ ВА УНИНГ ОРТИФИГА АСПИРИН, ПАРАЦЕТАМОЛ ВА ИБУПРОФЕННИНГ КОМБИНИРЛАНГАН ТАЪСИРИ



Ёдгоров Иброхим Фахриддинович, Тешаев Шухрат Жумаевич
Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

КОМБИНИРОВАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ АСПИРИНА, ПАРАЦЕТАМОЛА И ИБУПРОФЕНА НА СЕМЕННИКИ И ИХ ПРИДАТКИ БЕЛЫХ КРЫС

Ёдгоров Иброхим Фахриддинович, Тешаев Шухрат Жумаевич
Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

COMBINED EFFECTS OF ASPIRIN, PARACETAMOL AND IBUPROFEN ON THE TESTES AND EPIDIDYMIS OF ALBINO RATS

Yodgorov Ibrokhim Fakhriddinovich, Teshayev Shukhrat Jumayevich
Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: ibroxim_yodgorov@mail.ru

Резюме. Долзарблиги. Асетаминофен/парацетамол, ацетилсалицил кислотаси/аспирин ва ибупрофен каби ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари бутун дунё бўйлаб энг кўп ишлатиладиган фармацевтика бирикмалари саналади. Сўнги йилларда ушбу дорилар таъсири салбий эндокрин ва репродуктив оқибатларга олиб келиши мумкинлигини кўрсатадиган далиллар кўпаймоқда. Мақсад. Каламушларнинг мояги ва эпидидимисига аспирин+парацетамол+ибупрофен таъсирини ўрганиш. Тадқиқот усуллари. Тажриба 100 та оқ зотсиз эркак каламушларда ўтказилди. Тажриба гуруҳига эмперик йўл билан ҳисобланган миқдорда дори воситалари 10 кун давомида юборилди. Хулоса. Ушбу тадқиқотда ҳам уруғдон эгри бугри каналчаларида сперматогенез жараёнини кескин издан чиқиши, каналча ички бўшлиғида базал мембранага яқин жойлашган 1 ва 2 тартибли сперматоцитларнинг хажмий катталашиганлиги, Сертоли хужайраларининг хажман қисман катталашиганлиги ва редукцияга учраган сперматоген хужайраларни фагоцитозланган ўчоқлари аниқланди. Сперматоген хужайраларнинг 3 ва 4 босқичи ва етук сперматозоидларнинг сон ва хажм жиҳатдан камайганлиги аниқланди.

Калим сўзлар: уруғдонлар, сперматогенез, парацетамол, аспирин, ибупрофен

Abstract. Acetaminophen/paracetamol, acetylsalicylic acid/aspirin and ibuprofen are among the most commonly used pharmaceutical compounds worldwide. In recent years, there has been a growing body of evidence showing that exposure to NSAIDs can cause negative endocrine and reproductive effects. Purpose: to investigate the effects of aspirin + paracetamol + ibuprofen on the testes and appendages of rats. Research methods. The experiment was carried out on 100 outbred male rats. The experimental group was administered empirically calculated amounts of drugs for 10 days. Conclusion. In this study, there is a sharp disruption of the process of spermatogenesis in the convoluted tubules of the testis, an increase in the size of spermatocytes of the 1st and 2nd order, located near the basement membrane in the inner cavity of the tubule. A partial increase in the size of Sertoli cells and foci of phagocytosed spermatogenic cells was found. A decrease in the number and size of spermatogenic cells of the 3rd and 4th stages, as well as mature spermatozoa, was found.

Key words: testicles, spermatogenesis, paracetamol, aspirin, ibuprofen.

Тадқиқот долзарблиги. Ҳозирги кунда бутун дунёда эркакларнинг репродуктив саломатлиги ёмонлашиб бораётганлиги катта ташвиш туғдирмоқда [3,4,9-12]. Эркакларнинг насл қолдириши ва умумий саломатлиги андрогенларга, шунингдек, асосан моякнинг Лейдиг ва Сертоли хужайралари томонидан ишлаб чиқариладиган бошқа биологик фаол

моддаларга боғлиқ [2]. Бу моддалар уруғдонлардан ташқари кўплаб соматик аъзолар фаолиятига таъсир кўрсатади, жумладан, мушак массасига анаболик таъсир кўрсатади ва когнитив функцияга ҳам таъсир қилади.

Асетаминофен/парацетамол, ацетилсалицил кислотаси/аспирин ва ибупрофен каби ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари бутун дунё

бўйлаб энг кўп ишлатиладиган фармацевтика бирикмалари саналади [5-8]. Сўнгги йилларда ушбу дорилар таъсири перинатал давр давомида салбий эндокрин ва репродуктив оқибатларга олиб келиши мумкинлигини кўрсатадиган далиллар кўпаймоқда. Бундан ташқари, ушбу дорилар ва уларнинг метаболитлари атроф-муҳитга кириб боради ва кўпинча оқава сувларда, ер усти сувларида ва энг муҳими, ичимлик сувида бўлиши мумкин [1]. Уларнинг атроф-муҳитдаги концентрацияси терапевтик дозалардан анча паст бўлса-да, бу паст дозалар ҳам секин-аста йиғилиб салбий таъсирини кўрсатади. Хусусан, улар жинсий хужайраларга таъсир қилиши мумкин, натижада сперматозоидлар фаоллиги пасайиши ва насл қолдириш функцияси бузилиши мумкин.

Тадқиқотнинг мақсади: тажрибада каламушларнинг мояги ва эпидидимисига аспири+парацетамол+ибупрофен таъсирини ўрганиш.

Тадқиқот усуллари: Тадқиқот Бухоро давлат тиббиёт институти ва Тошкент Тиббиёт Академиясининг илмий тадқиқот лабораторияларида 2022-2023 йилларда ўтказилди. Тадқиқотда бир нечта яллиғланишга қарши дори воситаларининг таъсири ўрганилди. Ушбу мақолада фақат бир гуруҳдаги натижаларни келтириб ўтатимиз.

Тажрибани ўтказиш учун меъёрий виварий шароитларида сақланилган 3 ойлик 50 та оқ зотсиз эркак каламушлар танлаб олинди (бундан ташқари назорат гуруҳи ҳам мавжуд эди). Улар тажриба ўтказилишидан олдин 2 ҳафталик карантинга олинди ва турли соматик, юқумли касалликлар истисно қилингандан сўнг бошқа хоналарга ўтказилди. Каламушлар 12 соатлик ёруғлик режимида сақланилиб, кунлик етарлича сув ва 3 марталик озуқа билан таъминланди. Полипрагмазияни ўрганиш учун каламушларга куйидаги дори воситалари берилди: парацетамол 94,1 мг/кг + аспирин 31,3 мг/кг + ибупрофен 37,6 мг/кг

Ушбу дори воситалари ҳар бир тажриба гуруҳига 10 кун давомида эритма ҳолида зонд орқали ошқозон ичига юборилди. Назорат гуруҳига эса дори воситалари ўрнига 0,5 мл дистилланган сув ошқозон ичига юборилди.

Тажриба тугаган пайтда каламушлар, оч коринга, энгил эфир (хлороформ) наркози остида жонсизлантирилди. Морфологик текширувлар учун уруғдонлар ажратиб олинди, оғирлиги ўлчанганидан сўнг 10% ли нейтрал формалин эритмасида фиксация қилинди, сўнгра концентрацияси ошиб боровчи спиртларда сувсизлантирилди ва парафинга куйилди. Микротомда қалинлиги 5-7 мкм бўлган кесмалар тайёрланиб, ксилолда депарафинизация қилинди ва

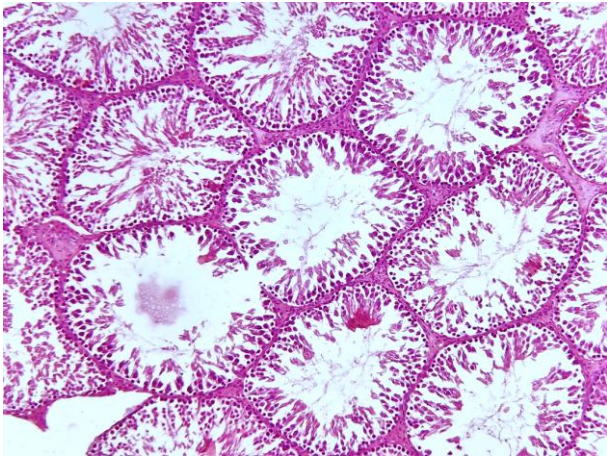
гематоксилин ва эозин бўёғи билан бўялди, морфологик усуллар ёрдамида ўрганилди.

Тадқиқот материалларига параметрик ва нопараметрик таҳлил усулларидадан фойдаланган ҳолда статистик ишлов берилди.

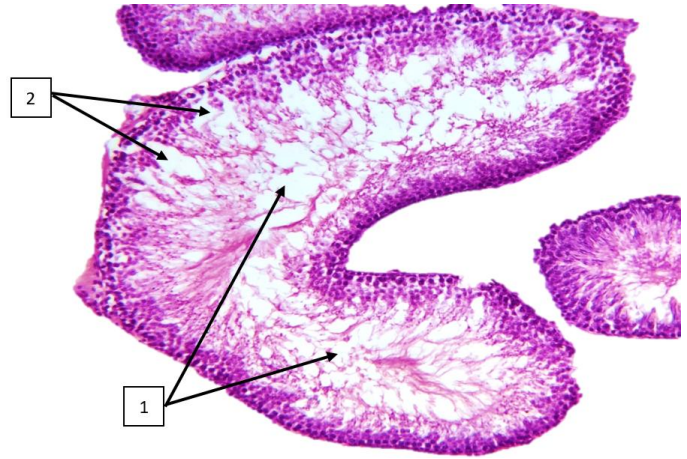
Тадқиқот натижалари. Ушбу тажриба гуруҳида тажриба шароитида каламушларга оғиз орқали берилган яллиғланишга қарши ностероид препаратлар аспири+парацетамол+ибупрофен таъсирида меъёрий хужайралар томонидан ишлаб чиқариладиган флогоген омилларнинг кескин тормозланиши ва 3 та НЯҚП ларни бир вақтда қўллашлик бир бирини потенциаллаб, токсик таъсирларни намоён қилди. Интерстициал хужайралардан бўлган Лейдиг хужайраларини интерлейкин-1 ишлаб чиқариш хусусиятини кескин камайиши В типдаги сперматогонийларни пролиферацияси ва табақланишини кескин камайишига олиб келди.

Аспирин+парацетамол+ибупрофен таъсири оқибатида простагландинлар ва меъёрида синтезланадиган циклооксигеназа-1 ва циклооксигеназа-2 ларнинг кескин камайиши, бевосита стимулланадиган Лейдиг ва Сертоли хужайралари орасида “қайта боғланиш” издан чиқиб, сперматогенез жараёнини кескин кечикиши яъни Сертоли хужайралари томонидан ишлаб чиқарадиган биологик фаол моддалардан: инсулинсимон ўсиш омилли ИФГ, FGF, TGF- α , TGF- β таъсирида митоз ва мейоз жараёнларини секинлашиши, ёки кескин орқада қолиши юзага келди. Бу фаол моддаларнинг синтези бузилиши, аксарият сперматогенезни издан чиқаришини ва най бўшлиғидаги хужайраларнинг кескин камайиши юзага келди. Клиник морфологик жиҳатдан эгри бугри каналчаларда мультифокал яланғочланиш вужудга келади. Х1 ва 2 тартибли спрематозитларнинг хажман катталаниши ва кейинги босқичдаги хужайраларнинг кескин камайиши юзага келиб, гипоспермия, азоспермия баъзида аспермия ҳолатлари вужудга келди. Микроскопик жиҳатдан хужайраларнинг дедифференцияланишини, апоптоз (дастуранган хужайра ўлими), сперматогоний хужайраларини сперматозоидларга транс дифференциалланишини ҳар хил босқичларига етиб келмади ва охир оқибатда, етук хужайралар (сперматозоид) такомил топиши тормозланди. Албатта, қайта таъкидлаш лозимки, ушбу жараённи тўлиқ ривожланиши, таъсирловчи омилларнинг давомийлиги, токсик моддаларни концентрациясига боғлиқ бўлиб, турлича намоён бўлади.

Каналча бўшлиқлари аксарият таркибида оксилларга бой бўлган пушти гомоген тўрсимон тузилмалар аниқланди (1-расмга қаранг). Бу кўриниш, таркибий жиҳатдан етилган уруғ хужайраларни кескин камайганлигини билдиради.



Расм 1. Тажриба гуруҳидаги каламушлар. Каналча бўшлиғида сперматоген хужайралар кескин камайган (1), 1 ва 2 тартибли сперматоцитлар хажман катталашган, каналча бўшлиғида етилмаган хужайралар кескин камайган. Бўёқ Г.Э. Ўлчами 10x10



Расм 2. Тажриба гуруҳидаги каламушлар. Каналча бўшлиғида сперматоген хужайралар кескин камайган (1), 1 ва 2 тартибли сперматоцитлар хажман катталашган, ораликларида кистоз кенгайган ўчоқлар аниқланади. Бўёқ Г.Э. Ўлчами 10x10

Аксарият, периферияга яқин жойлашган каналчалар бўшлиғида сперматоген хужайраларнинг сон ва хажм жиҳатдан камайганлиги, йиғувчи каналчалар таркибида хужайраларга жуда кам бўлган суюқ эякулят излари аниқланди (2-расмга қаранг).

Интерстициал тўқимада қон томирларнинг нотекис тўлақонлиги ва оралик тўқима хужайралари: Лейдиг хужайралари, фибробластлар ва гистиоцитларнинг массив бир хил тарзда сон жиҳатдан камайганлиги ва оралик шишларнинг ривожланганлиги аниқланди (2-расмга қаранг). Бу ўзгаришлар ностреоид яллиғланишга қарши препаратларни 10 кун ишлатилганида юзага келадиган токсик таъсири ҳам ҳисобланади. Патогенетик жиҳатдан, НЯҚП ларни кескин қўлланиши, гематогистоген тўсиқ ўтказувчанлигини издан чиқариб, бевосита лабил бўлган сперматоген хужайраларнинг муддатдан олдин апаптозга (дастурланган ўлим) учрашини стимуллади ва гиперцеллюлярлик манзараси ва хужайравий пейзаж кўринишини кескин издан чиқариши билан характерланади.

Хулоса. Тажриба гуруҳида аспири+парацетамол+ибупрофен доривор препаратларини 10 сутка давомида каламушларга per os киритилгандан кейинги морфологик ўзгаришларини куйидагича келтириб ўтамиз. Уруғдон эгри бугри каналчаларида сперматогенез жараёнини кескин издан чиқиши, каналча ички бўшлиғида базал мембранага яқин жойлашган 1 ва 2 тартибли сперматоцитларнинг хажмий катталашганлиги, Сертоли хужайраларининг хажман қисман катталашганлиги ва редукцияга учраган сперматоген хужайраларни фагоцитозланган ўчоқлари аниқланди. Сперматоген хужайраларнинг 3 ва 4 босқичи ва етук сперматозоидларнинг сон ва хажм жиҳатдан

камайганлиги аниқланди. Эгри бугри найчалар бўшлиқларидаги гиперцеллюлярлик манзарасини кескин камайганлиги, радиар жойлашган сперматоген хужайралар оралиғда кистоз кенгайган ўчоқларнинг кўпайганлиги ва йиғувчи эгри бугри каналчалар бўшлиғида етилган хужайралардан ташкил топган эякулянтнинг камайганлиги аниқланди. Шу билан бирга каналчалар бўшлиғидаги эякулянтни ҳаракатини вужудга келтирувчи миоид хужайраларнинг гипертрофияланганлиги ҳисобига каналчалар шаклан овалсимон ва тор бўшлиқли кўринишга келганлиги аниқланди. Клиник морфологик жиҳатдан уруғдоннинг хажмий кичрайганлиги аниқланиши керак эди, лекин эгри бугри каналчалар оралиғда юзага келган оралик шиш ҳисобига ушбу ўзгаришлар аниқланмайди. Уруғдон ортиғи каналчалари бўшлиғида юкоридаги ўзгаришларга тўғри пропорционал равишда эякулянтнинг камайиши секретор хужайраларни гипертрофияси ва холдан тойишига олиб келади. Бу ўзгаришлар морфологик жиҳатдан, уруғдон ортиғи таркибидаги эякулянтнинг хажм жиҳатдан камайганлиги хужайравий таркибида етилган спрематозоидларнинг сон жиҳатдан камайганлиги билан характерланди. Эякулянт таркибида етилган хужайраларнинг сон жиҳатдан камлиги ва секретор эпителий хужайралари томонидан ишлаб чирилган суюқликни кўп бўлиши ва қовушқоқлигини юқори бўлиши гематоксилинли бўёқда тўқ бинафша рангда бўяланлиги билан асосланди. Устига устак, оз миқдорда шаклланган спрематозоидларнинг сон ва хажм жиҳатдан камлиги киприкли эпителий юзаларида контактларнинг кам бўлиши ва эякулянтнинг димланиши билан давом этишини исботлайди. Демак, тажриба гуруҳи каламушлари уруғдони ва

уруғдон ортиги таркибдаги эякулянтнинг камлиги назорат гуруҳга нисбатан яққол ривожланганлиги, НЯҚВ ларни комбинацияланган препаратларини узоқ вақт давомида истъеъмол қилишликка қарши кўрсатма эканлигини клиник фармацевтик нуктаи назардан исботлайди.

Адабиётлар:

1. Boizet-Bonhoure B, Déjardin S, Rossitto M, Poulat F, Philibert P. Using Experimental Models to Decipher the Effects of Acetaminophen and NSAIDs on Reproductive Development and Health. *Front Toxicol.* 2022 Mar 8;4:835360. doi: 10.3389/ftox.2022.835360.
2. Bonde JP, et al. The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2016;23:104–125.
3. Baymuradov, R. R. (2020). Teshaeв Sh. J. Morphological parameters of rat testes in normal and under the influence of chronic radiation disease. *American Journal of Medicine and Medical Sciences.*–2020.-10 (1)–P, 9-12.
4. Баймурадов, Р. Р. (2021). Морфофункциональное состояние семенников при остром и хроническом радиационного облучении (обзор литературы). *Биология и интегративная медицина,* (4 (51)), 4-23.
5. Jégou B. Paracetamol-induced endocrine disruption in human fetal testes. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:453–454.
6. Kristensen DM, Desdoits-Lethimonier C, Mackey AL, Dalgaard MD, De Masi F, Munkbøl CH, Styrihave B, Antignac JP, Le Bizec B, Platel C, Hay-Schmidt A, Jensen TK, Lesné L, Mazaud-Guittot S, Kristiansen K, Brunak S, Kjaer M, Juul A, Jégou B. Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Jan 23;115(4):E715-E724. doi: 10.1073/pnas.1715035115.
7. Kristensen DM, et al. Analgesic use - prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:381–393.
8. Skakkebaek NE, et al. Male reproductive disorders and fertility trends: Influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev.* 2016;96:55–97.
9. Teshaeв, S. J., & Baymuradov, R. R. (2021, January). Characteristics of the anatomical parameters of

the testes of white outbred rats in normal conditions and under chronic irradiation. In *Archive of Conferences* (pp. 61-62).

10. Тешаев, Ш. Ж., & Баймурадов, Р. Р. (2020). Морфологические параметры семенников 90-дневных крыс в норме и при воздействии биостимулятора на фоне радиационного облучения. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал),* 4(2), 22-26.
11. Teshaeв, S. J., Baymuradov, R. R., Khamidova, N. K., & Khasanova, D. A. (2020). Morphological parameters rat testes in normal conditions, with the background of chronic radiating disease and under the influence of an antiseptic stimulator. *International Journal of Pharmaceutical Research,* 12(3), 4898-4904
12. Yodgorov I.F., The effect of aspirin and paracetamol on the testes and epididymis of the white outbred rats // *New Day in Medicine* 5(55)2023105-111

КОМБИНИРОВАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ АСПИРИНА, ПАРАЦЕТАМОЛА И ИБУПРОФЕНА НА СЕМЕННИКИ И ИХ ПРИДАТКИ БЕЛЫХ КРЫС

Ёдгоров И.Ф., Тешаев Ш.Ж.

Резюме. Ацетаминофен/парацетамол, ацетилсалициловая кислота/ аспирин и ибупрофен, являются одними из наиболее часто используемых фармацевтических соединений во всем мире. В последние годы появляется все больше данных, показывающих, что воздействие НПВС может вызвать негативные эндокринные и репродуктивные последствия. Цель: исследовать воздействия аспирина+парацетамола+ибупрофена на семенники и придатки крыс. Методы исследования. Эксперимент проведен на 100 беспородных крысах-самцах. Опытной группе вводили эмпирически рассчитанные количества препаратов в течение 10 дней. Заключение. В данном исследовании отмечается резкий срыв процесса сперматогенеза в извитых канальцах яичка, увеличение размеров сперматоцитов 1-го и 2-го порядка, расположенных вблизи базальной мембраны во внутренней полости канальца. Обнаружено частичное увеличение размеров клеток Сертоли и очагов фагоцитированных сперматогенных клеток. Обнаружено уменьшение количества и размеров сперматогенных клеток 3-й и 4-й стадий, а также зрелых сперматозоидов.

Ключевые слова: яички, сперматогенез, парацетамол, аспирин, ибупрофен.