

УДК 324 599.731.1- 035.51-099:611-013.1/7-092]

Ю.С. П'ятницький,

Ю.І. Бондаренко,

Н.Я. Потіха

## ВИВЧЕННЯ ГОНАДО- І ЕМБРІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ПОДРІБНЕНОГО СУБСТРАТУ КОНСЕРВОВАНОЇ ШКІРИ СВИНІ

ДВНЗ "Тернопільський державний  
медичний університет імені І.Я. Гор-  
бачевського МОЗ України"

**Ключові слова:** кріоксенодерма,  
гонадотоксичність, ембріо-  
токсичність.

**Резюме.** У досліджах на статевозрілих щурах вивчено ймовірність гонадо- і ембріотоксичної дії подрібненого субстрату кріоліофілізованої шкіри свині (кріоксенодерми). Встановлено, що кріоксенодерма при ентеральному введенні її самцям і вагітним самкам в дозах 200, 500 і 1000 мг/кг маси тіла не спричиняє негативного впливу на репродуктивну функцію і може рекомендуватися для подальшого безпечного експериментального і клінічного дослідження її лікувальної ефективності.

### Вступ

Останнім часом у медичну практику широко впроваджуються органопрепарати на основі природної тваринницької сировини, виготовлені з використанням інноваційних технологій [3]. Серед перспективних органопрепаратів слід вказати на засоби, що спрямовані на ослаблення або усунення провідних ланок патогенезу захворювань, особливо тих, що стосуються формування імунopatологічних системних уражень сполучної тканини [6]. Принципово новим методом корекції порушень імунологічної реактивності організму є пероральна толеративна терапія (oral tolerance therapy) з використанням органопрепаратів на основі структурних білків тваринного походження [7]. Серед джерел структурних білків з широким спектром біологічної активності все більшу увагу привертає подрібнений біоорганічний субстрат із кріоліофілізованої шкіри свині (кріоксенодерма). Своєю ефективністю він завдячує значному вмісту у ньому колагену, ретикуліну, еластину, кератину, поліпептидного епідермального фактору росту, вміст яких у шкірі втричі більший, ніж у крові [1,6]. Незважаючи на доведений імунотропний характер дії перорально введених в організм чинників біоорганічної природи, зокрема, внаслідок їх імунomodulatory впливу, залишаються в цілому нез'ясованими багато механізмів таких впливів, як і питання безпеки застосування даних препаратів, у тому числі, з огляду на ймовірність їх гонадо- і ембріотоксичної дії. Це має принципове значення, оскільки у випадку підтвердження гонадо- і ембріотоксичної дії, застосування їх може призвести до розвитку таких віддалених наслідків, як порушення ре-

продуктивної функції, включаючи безпліддя, патологічний перебіг вагітності та пологів, порушення внутрішньоутробного розвитку плоду (загибель, зупинка розвитку на різних стадіях ембріогенезу), вроджені вади розвитку [4]. З'ясування даних факторів має суттєве значення, оскільки може стати визначальним щодо напрямку формування нової лікувальної стратегії на основі принципу толеративної терапії.

### Мета дослідження

Вияснити ймовірність гонадо- і ембріотоксичної дії подрібненого субстрату кріоліофілізованої шкіри свині для подальшого безпечного експериментального і клінічного дослідження лікувальної ефективності при імунозалежній патології у дорослих і дітей.

### Матеріал і методи

Дослідження гонадо- і ембріотоксичної дії кріоксенодерми проводилися на базі центральної науково-дослідної лабораторії ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України". Усі експерименти та евтаназію тварин проводили з дотриманням "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [5]. Статистична обробка проведена у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України" в програмному пакеті "STATISTICA" 6.0 ("Statsoft", США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки одержаних результатів.

Експерименти проведено на 140 статевозрілих

білих щурах лінії Wistar масою тіла 190-270 г. Вибір білих щурів обумовлений тим, що в них добре вивчений статевий цикл. Це дозволяє відібрати для досліду тварин з правильним естральним циклом і встановити перший день вагітності. Коротка тривалість вагітності (22-23 дні) у щурів, достатньо добре вивчені стадії розвитку ембріонів, практично повна відсутність спонтанної потворності (у порівнянні з ембріонами

мишей) дозволяє орієнтуватися на проведення експериментів на цих тваринах [4]. Для проведення досліджень використовували подрібнений субстрат кріоліофілізованої шкіри свині, виготовлений за спеціальною технологією [2]. Розподіл тварин на серії в процесі вивчення гонадо- і ембріотоксичної дії кріоксенодерми представлений у таблиці 1.

Таблиця 1

**Розподіл на серії і кількість досліджуваних тварин при вивченні гонадо- і ембріотоксичної дії кріоксенодерми**

Номер серії	Доза речовини, мг/кг	Кількість тварин	Стать тварин
<b>Вивчення ембріотоксичної дії кріоксенодерми на щурах</b>			
1	Контрольна група	10	Самки
2	200	20	Самки
3	500	20	Самки
3	1000	20	Самки
<b>Вивчення гонадотоксичної дії кріоксенодерми на щурах</b>			
1	Контрольна група	10	Самці
2	200	20	Самці
3	500	20	Самці
4	1000	20	Самці

Вивчення гонадотоксичної дії кріоксенодерми проводили на статевозрілих щурах-самцях в умовах субхронічного експерименту, який тривав 90 днів (повний цикл сперматогенезу). Тваринам впродовж усього терміну вводили внутрішньошлунково подрібнений субстрат консервованої шкіри свині у дозах 200, 500 і 1000 мг/кг маси тіла. Функціональний стан сперматозоїдів оцінювали за їх кількістю, характером і тривалістю руху, осмотичною і кислотною резистентністю [4]. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим знеболенням. У щурів забирали сім'яники, проводили їх зважування, вимірювали довжину. Готували суспензію сперматозоїдів у фізіологічному розчині, набирали її в меланжер для лейкоцитів, підраховували кількість сперматозоїдів у 5 великих квадратах по діагоналі в камері Горяєва. Для визначення тривалості руху сперматозоїдів використовували суспензію сперматозоїдів, отриману при поздовжньому розрізі придатка сім'яника, перемішували її впродовж 2 хвилин на годинниковому склі у 2 мл фізіологічного розчину температурою 25-27 °С. Після цього краплю суспензії наносили на очне скельце з лункою посередині і поміщали в закриту склом чашку Петрі, яку ставили на столик і обігрівали при температурі 24 °С. Відмічали час повного припинення руху сперматозоїдів. При вивченні кислотної резистентності до суспензії сперматозоїдів поступово додавали 0,1 N розчин хлороводневої кислоти, одночасно визначаючи

рН середовища і рухливість сперматозоїдів. Значення рН у момент припинення руху сперматозоїдів свідчило про їх максимальну кислотну резистентність. Осмотичну резистентність досліджували при додаванні до суспензії сперматозоїдів розчинів натрію хлориду різної концентрації (2,8-5,6 %). Фіксували мінімальну концентрацію розчину, яка викликала припинення руху сперматозоїдів.

Ембріотоксичну дію кріоксенодерми вивчали на статевозрілих щурах-самках масою 230-270 г [4]. Перед початком експерименту вивчали естральний цикл тварин. Самок щурів у стадії циклу, яка відповідала пізньому проєструсу або ранньому еструсу (визначали по цитологічному мазку з піхви), підсаджували до самців в співвідношенні 2:1 в кінці робочого дня. Вранці досліджували піхвовий мазок, який брали вологим ватним тампоном. На знежирене скло наносили краплю дистильованої води, а потім вміст тампона. Субстрат досліджували під малим збільшенням мікроскопа. Якщо в мазку опинилися сперматозоїди, то день їх виявлення вважали першим днем вагітності. Тварин маркували, зважували, відсаджували в окрему клітку і починали відлік вагітності. Кріоксенодерму вводили один раз на добу внутрішньошлунково за допомогою зонда впродовж всієї вагітності з першої по дев'ятнадцяту добу. Всі самки були розподілені на три групи: перша - тварини, які отримували субстрат у дозі 1000 мг на кг маси

тіла; друга- 500 мг/кг; третя - 200 мг/кг. На 19-20-ту добу вагітності тварин виводили з експерименту методом декапітації під тіопенталовим знеболенням. При розтині вагітних самок витягували матку з плодами і поміщали в чашку Петрі з розчином Рінгера. Роги матки оглядали, підраховували кількість місць імплантації, загальну кількість живих і мертвих плодів. Під мікроскопом підраховували кількість жовтих тіл вагітності. За різницею між загальною кількістю жовтих тіл в яєчнику і місць імплантації в матці визначали загибель зародків до імплантації. За наявністю резорбованих плодів і залишків плаценти визначали загибель зародків після імплантації. Виділені плоди ретельно оглядали для виявлення зовнішніх аномалій розвитку. Кожен плід зважували, вимірювали його краніокаудальний розмір. Також вираховували масу плаценти і її діаметр. Статистичну обробку результатів дослідження ембріонального матеріалу проводили за формулами:

відносна загибель яйцеклітин до імплантації:

$$B-(A+B)/B \times 100\%$$

відносна загибель яйцеклітин після імплантації:

$$B/A+B \times 100\%$$

загальна ембріональна смертність:

$$B-A/B \times 100\%$$

де А - число живих плодів;

В - число жовтих тіл вагітності;

Б - число резорбованих плодів.

### Обговорення результатів дослідження

Гонадотоксичну дію кріоксендерми досліджували, аналізуючи показники функціонального стану сперматозоїдів і морфометричні показники статевих залоз щурів. Так, маса сім'яників у тварин, які отримували субстрат у дозах 1000, 500 і 200 мг/кг маси тіла, незначно перевищувала показник контрольних тварин (на 15,4 %; 7,7 % і 7,7 % відповідно), проте ці зміни не були достовірними ( $p>0,05$ ) (табл. 2). При визначенні довжини сім'яників щурів, які отримували кріоксендерму, спостерігалася аналогічна тенденція. Їх довжина незначно відрізнялася від довжини сім'яників інтактних тварин, дещо перевищуючи її. Достовірних змін при цьому не спостерігалася ( $p>0,05$ ). Функціональний стан сперматозоїдів оцінювали за кількістю та тривалістю їх рухів. Виявилося, що через 90 діб введення тваринам кріоксендерми кількість сперматозоїдів в сім'яниках зменшується. Найменшою вона була у тварин, які отримували субстрат у дозі 1000 мг/кг (на 5,5 % нижчою, порівняно з показником контрольних тварин). Введення субстрату в дозі 500 мг/кг та 200 мг/кг маси тіла також приводило до зменшення кількості сперматозоїдів, проте ні в одній із дослідних груп достовірних змін не відмічено. Тривалість руху сперматозоїдів незначно знижувалася після введення субстрату в дозі 200 і 1000 мг/кг (на 2,8 % і 4,4 %, порівняно з показником контрольних тварин), а при введенні його у дозі 500 мг/кг - дещо збільшувалася (на 2,2 %), проте зміни не були достовірними.

**Таблиця 2**  
**Функціональний стан сперматозоїдів у щурів-самців після ентерального введення кріоксендерми ( $M \pm m$ )**

Групи тварин	Маса тварин, г	Маса сім'яників, г	Довжина сім'яників, см	Кількість сперматозоїдів, млн	Тривалість руху сперматозоїдів, хв
Інтактні (контроль), n=10	251,00±8,20	1,30±0,07	1,60±0,05	85,2±3,0	180,0±7,5
Субстрат 1000 мг/кг, n=20	260,50±7,50 $p>0,05$	1,50±0,05 $p>0,05$	1,70±0,04 $p>0,05$	80,5±3,5 $p>0,05$	172,0±6,8 $p>0,05$
Субстрат 500 мг/кг n=20	247,00±5,60 $p>0,05$	1,40±0,03 $p>0,05$	1,50±0,06 $p>0,05$	82,6±4,1 $p>0,05$	184,0±7,2 $p>0,05$
Субстрат 200 мг/кг n=20	254,00±7,30 $p>0,05$	1,40±0,04 $p>0,05$	1,70±0,05 $p>0,05$	81,3±2,7 $p>0,05$	175,0±8,0 $p>0,05$

Введення експериментальним тваринам усіх досліджуваних доз кріоксендерми не змінило кислотної резистентності сперматозоїдів (табл. 3). У всіх групах вона мало відрізнялася від показника контрольних щурів. Найвищою кислотною резистентністю була у тварин, які отримували субстрат у дозі 1000 мг/кг (на 3,7 %, порівняно з показником контрольних тварин). Осмотична ж

резистентність сперматозоїдів при введенні різних доз субстрату дещо зменшувалася (максимально - на 10,0 %, порівняно з показником контрольних тварин, у групі щурів, яким вводили кріоксендерму у дозі 1000 мг/кг). Ні в одній із дослідних груп зміни не були достовірними ( $p>0,05$ ).

Таблиця 3

**Кислотна і осмотична резистентність сперматозоїдів до і після ентерального введення кріоксендерми ( $M\pm m$ )**

Групи тварин	Кислотна резистентність (од. pH)	Осмотична резистентність (% NaCl)
Інтактні (контроль), $n=10$	$2,70\pm 0,13$ $p>0,05$	$3,50\pm 0,16$ $p>0,05$
Субстрат 1000 мг/кг, $n=20$	$2,80\pm 0,14$ $p>0,05$	$3,15\pm 0,12$ $p>0,05$
Субстрат 500 мг/кг, $n=20$	$2,75\pm 0,13$ $p>0,05$	$3,30\pm 0,14$ $p>0,05$
Субстрат 200 мг/кг, $n=20$	$2,72\pm 0,12$ $p>0,05$	$3,45\pm 0,13$ $p>0,05$

Таким чином, проведені експерименти з вивчення гонадотоксичної дії кріоксендерми показали, що вона не спричиняє негативної дії на функціональний стан сперматозоїдів. Всі досліджувані показники практично знаходилися на рівні контрольних тварин, незначно коливаючись у той чи інший бік.

Наступним завданням було вивчення впливу кріоксендерми на ембріогенез, тобто з'ясування ймовірності її ембріотоксичної дії. Результати дослідження ембріонального матеріалу представлені у табл. 4. Виявилось, що маса самок, які впродовж вагітності щодня отримували кріоксендерму у різних дозах, практично не відрізнялася від показника маси тіла контрольних вагітних самок ( $p>0,05$ ). Незначне збільшення маси тіла спостерігалось у тварин, які отримували субстрат у дозі 500 мг/кг (на 4,7 %

вище від показника контрольних самок;  $p>0,05$ ). При підрахунку кількості жовтих тіл вагітності спостерігалась тенденція до незначного збільшення їх чисельності у всіх експериментальних групах, хоча достовірних змін показників не відмічено. Важливі закономірності простежувалися при визначенні кількості живих плодів у вагітних самок при введенні різних доз кріоксендерми. Так, у групах тварин, яким вводили її у дозах 200 мг/кг та 500 мг/кг, відмічалось зменшення показника кількості живих плодів, порівняно з рівнем контрольної групи (на 2,2 % і 3,3 % відповідно). У групі вагітних самок, яким вводили кріоксендерму у дозі 1000 мг/кг маси тіла, кількість живих плодів збільшилася на 6,5 %. Але ні в одній із дослідних груп зміни не були достовірними ( $p>0,05$ ).

Таблиця 4

**Маса тварин, кількість жовтих тіл вагітності і живих плодів у вагітних самок після ентерального введення кріоксендерми ( $M\pm m$ )**

Групи тварин	Маса тварин, г	Кількість	
		Жовтих тіл вагітності	Живих плодів
Контроль (інтактні), $n=10$	$235,00\pm 8,40$	$11,50\pm 0,57$	$9,20\pm 0,52$
Субстрат 1000 мг/кг, $n=20$	$240,50\pm 9,20$ $p>0,05$	$12,30\pm 0,75$ $p>0,05$	$9,80\pm 0,60$ $p>0,05$
Субстрат 500 мг/кг, $n=20$	$246,00\pm 7,80$ $p>0,05$	$11,70\pm 0,62$ $p>0,05$	$8,90\pm 0,45$ $p>0,05$
Субстрат 200 мг/кг, $n=20$	$232,60\pm 10,50$ $p>0,05$	$11,75\pm 0,58$ $p>0,05$	$9,00\pm 0,55$ $p>0,05$

Ми досліджували також відносну загибель яйцеклітин до імплантації, відносну загибель зародків після імплантації, загальну ембріональну смертність (табл. 5). Встановлено, що є тенденція до незначного збільшення загальної ембріональної смертності, як за рахунок загибелі

яйцеклітин до імплантації, так і за рахунок загибелі ембріонів після імплантації при введенні вагітним самкам кріоксендерми у дозах 1000 і 500 мг/кг. Проте ці зміни були недостовірними ( $p>0,05$ ).

Таблиця 5

**Показники загибелі ембріонів білих щурів після ентерального введення кріоксендерми ( $M\pm m$ )**

Групи тварин	Загибель ембріонів		Загальна ембріональна смертність, %
	До імплантації, %	Після імплантації, %	
Контроль (інтактні) n = 10	10,50±0,35	1,50±0,10	12,00±0,80
Субстрат 1000 мг/кг, n = 20	12,70±0,40 $p>0,05$	1,90±0,15 $p>0,05$	12,30±0,72 $p>0,05$
Субстрат 500 мг/кг, n = 20	11,80±0,35 $p>0,05$	1,90±0,13 $p>0,05$	12,20±0,65 $p>0,05$
Субстрат 200 мг/кг, n = 20	10,40±0,30 $p>0,05$	1,60±0,10 $p>0,05$	11,80±0,55 $p>0,05$

Ми досліджували масу і розмір плодів, масу і діаметр плаценти вагітних самок, які отримували кріоксендерму (табл. 6). Маса плодів у самок, що отримували субстрат у дозі 1000 мг/кг, дещо зменшилася, порівняно з показником контрольних тварин (на 1,9 %), у самок, що отримували субстрат у дозі 200 мг/кг - збільшилася (на 0,9 %). Показник маси плодів у тварин, що отримували кріоксендерму у дозі 500 мг/кг залишався на рівні інтактних тварин. Показник розміру плодів у тварин, яким вводили субстрат у дозах 200 мг/кг, 500 мг/кг, 1000 мг/кг маси тіла, практично знаходився на рівні контрольних тварин, незначно коливаючись у той чи інший бік. Ні в одній із дослідних груп зміни не були

достовірними ( $p>0,05$ ). При огляді виділених плодів не було виявлено зовнішніх аномалій розвитку. При аналізі маси плаценти тварин, що отримували кріоксендерму у різних дозах, достовірних відмінностей не відмічено. У щурів, що отримували її у дозі 1000 мг/кг, маса плаценти збільшилася на 5,8 %, порівняно з показником контролю, а у групах щурів після введення в дозах 500 і 200 мг/кг - виявилася на 3,8 % нижчою за рівень контрольної групи ( $p>0,05$ ). При вимірюванні діаметру плаценти ми відзначили тенденцію до незначного збільшення його у групах тварин, що отримували кріоксендерму у різних дозах, хоча воно не було достовірним ( $p>0,05$ ).

Таблиця 6

**Морфометричні показники плодів і плаценти вагітних самок, що отримували кріоксендерму ( $M\pm m$ )**

Групи тварин	Плід		Плацента	
	Маса, г	Розмір, см	Маса, г	Діаметр, см
Контроль (інтактні) n = 10	5,35±0,25	3,80±0,20	0,52±0,02	1,30±0,05
Субстрат 1000 мг/кг, n = 20	5,25±0,23 $p>0,05$	3,84±0,18 $p>0,05$	0,55±0,03 $p>0,05$	1,32±0,07 $p>0,05$
Субстрат 500 мг/кг, n = 20	5,38±0,18 $p>0,05$	3,75±0,16 $p>0,05$	0,50±0,015 $p>0,05$	1,35±0,08 $p>0,05$
Субстрат 200 мг/кг, n = 20	5,40±0,22 $p>0,05$	3,82±0,15 $p>0,05$	0,50±0,02 $p>0,05$	1,33±0,06 $p>0,05$

Отже, проведені дослідження показали, що кріоксендерма не володіє ембріотоксичною дією. Відмічалися тільки деякі незначні зміни в ембріогенезі, що, однак, не мали статистичної достовірності.

### Висновок

Подрібнений субстрат консервованої шкіри свині при ентеральному введенні його самцям і вагітним самкам в дозах 200, 500 і 1000 мг/кг маси тіла не має гонадо- і ембріотоксичного ефекту, не спричиняє негативного впливу на репродуктивну функцію і може рекомендуватися для подальшого безпечного експериментального

і клінічного дослідження його лікувальної ефективності.

### Перспективи подальших досліджень

Доцільно провести експериментальні дослідження з метою вивчення загальнотоксичної дії подрібненого субстрату консервованої шкіри свині.

**Література.** 1. Бігуняк В.В. Можливості використання субстрату консервованої ксеногенної шкіри: проблеми і перспективи / В.В. Бігуняк, В.В. Дем'яненко, Н.В. Гуда // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів. Матеріали II-ї міжнародної науково-практичної конференції. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. - С. 34-36. 2. Дем'яненко В.В. Кріотехнологія виготовлення біотрансплантата з позицій сучасних уявлень про електронно-ядрову тунелізацію в біологічних макромолекулах / В.В. Дем'яненко, Н.В. Гуда, Т.В. Бігуняк / Матеріали міжнародної науково-практичної науково-практичної конференції "Современные вопросы лечения термических поражений и их последствий". - Донецк: Nord Press, 2005. - С. 93-94. 3. Дем'яненко В.В. Біофізичні властивості полімерних матеріалів і перспективи їх використання в медицині / В.В. Дем'яненко, В.М. Таран, В.В. Хаба / Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Современные вопросы лечения термических поражений и их последствий". - Донецк: Nord Press, 2005. - С. 20-21. 4. Дыбан А.П. Основные методические подходы к тестированию тератогенной активности химических веществ / А.П. Дыбан, В.С. Баранов, И.М. Акимов // Арх. анатомии. - 1970. - №10. - С. 89-99. 5. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. - 2003. - Т. 8, № 1. - С. 142 - 145. 6. П'ятницький Ю. С. Експериментальне дослідження фармакологічних властивостей субстрату кріоконсервованої шкіри свині / Ю.С. П'ятницький, Л.В. Яковлева, О.Ю. Кошова // Клін. фармація. - 2013. - Т. 17, №1. - С. 56 - 63. 7. Vida Foubister. A Gut Response to Foreign Invaders / Vida Foubister, Beth Schachter / Academy of Sciences, Apr 25, 2004. Immune Tolerance Therapy in Patients with Acquired Hemophilia. Hematology, Volume 9, Number 4. - August, 2004. - P. 245-257.

### ИЗУЧЕНИЕ ГОНАДО - И ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИЗМЕЛЬЧЕННОГО СУБСТРАТА КОНСЕРВИРОВАННОЙ КОЖИ СВИНЬИ

*Ю.С. Пятницкий, Ю.И. Бондаренко, Н.Я. Потиха*

**Резюме.** В опытах на половозрелых крысах изучено вероятность гонадо - и эмбриотоксического действия измельченного субстрата криолиофилизованной кожи свиньи (криоксенодермы). Установлено, что криоксенодерма при энтеральном введении ее самцам и беременным самкам в дозах 200, 500 и 1000 мг/кг массы тела не оказывает отрицательного влияния на репродуктивную функцию и может рекомендоваться для дальнейшего безопасного экспериментального и клинического исследования ее лечебной эффективности.

**Ключевые слова:** криоксенодерма, гонадотоксичность, эмбриотоксичность.

### INVESTIGATION OF GONADOTOXICITY AND EMBRYOTOXICITY ACTION OF GRANULATED SUBSTRATE OF PRESERVED PIG SKIN

*Yu. S. Pyatnitsky, Yu. I. Bondarenko, N.Ya. Potikha*

**Abstract.** The probability of gonadotoxicity and embryotoxicity action of granulated substrate of preserved pig skin (cryoxenoderma) was investigated in experiments on sexually mature rats. It has been established that cryoxenoderma at enteral administration to males and pregnant females at doses of 200, 500 and 1000 mg/kg body weight does not cause negative effects on reproductive function and can be recommended for further safe experimental and clinical investigation of its therapeutic efficiency.

**Keywords:** cryoxenoderma, gonadotoxicity, embryotoxicity.

**SHEI "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University MPH of Ukraine"**

*Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №2(48). - P.108-113.*

*Надійшла до редакції 20.05.2014*

*Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький*

© Ю.С. Пятницький, Ю.І. Бондаренко, Н.Я. Потиха, 2014