

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

СТАН СПЕРМАТОГЕНЕЗУ У ЩУРІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТИТУ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ НОВИМ ЗАСОБОМ*

Морозюк А. Ю., Кудря М. Я., Мельниківська Н. В.,
Лар'яновська Ю. Б., Кустова С. П., Устенко Н. В.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна
essirejn@gmail.com*

На даний час у зв'язку з демографічною кризою в Україні, особливо в умовах воєнного стану, одним з актуальних питань ендокринології є вивчення порушень чоловічої репродуктивної системи з урахуванням значущості чоловічого фактора у безплідному шлюбі. Так, згідно зі світовими даними 8–12% подружніх пар репродуктивного віку є безплідними, при цьому частка чоловічого фактора, як основного або супутнього, становить близько 50% [1]. Існує безліч чинників, які здатні впливати на розвиток чоловічого безпліддя. Визначено, що у розвитку сперматогенної дисфункції значну роль відіграють функціонально-метаболічні порушення в печінці, які стосуються обміну андрогенів, продукції транспортних білків, синтезу холестеролу як основного попередника статевих гормонів та його секреції у складі ліпопротеїнів низької щільності, а також регуляції метаболізму

глюкози, азотвмісних сполук, вітамінів та мінералів, які мають вплив на сперматогенез [2].

Сперматогенез, як найбільш динамічний процес в організмі, є вкрай чутливим до будь-якого ушкодження печінки. Відомо, що порушення функціонального стану печінки здатні негативно впливати на процес сперматогенезу, що характеризується зниженням об'єму еякуляту, змінами спермограми та рівня статевих гормонів.

Тестостерон — чоловічий статевий гормон стероїдної природи, що чинить значний вплив на розвиток всього організму та статевої функції. Загальний тестостерон в організмі представлений трьома фракціями: зв'язаний з секс-зв'язуючим глобуліном (ГЗСГ), альбуміном крові та вільний. Вільний тестостерон є найбільш активним, тому для виявлення порушень репродуктивної системи, статевого розвитку, мен-

* Роботу виконано в рамках НДР ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Дослідити роль генетичних і фармакологічних модуляторів енергетичного обміну в розвитку інсулінорезистентності та асоційованих судинних порушень» (№ держреєстрації 0121U111536).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 07.02.2025.



струального циклу, безпліддя, гірсутизму, еректильної дисфункції доцільно визначати саме його рівні [3].

Рівень стероїдних гормонів в організмі значною мірою залежить від стану печінки, яка регулює вміст в організмі активних форм стероїдів. Так, ферментативна інактивація стероїдів в печінці здійснюється завдяки їх кон'югації з глюкуроною і сірчаною кислотами з наступним виведенням утворених водорозчинних сполук із сечею. Тому розлади функціонального стану печінки різного генезу відіграють значну роль у розвитку порушень сперматогенезу [4].

Ще одним важливим чинником негативного впливу на сперматогенез в умовах гепатиту різного генезу може бути порушення метаболізму фруктози. Загальновідомо, що фосфорилування фруктози каталізують два ферменти — гексокіназа і фруктокіназа. Неспецифічна гексокіназа, яка діє на більшість гексоз, перетворює фруктозу у фруктозо-6-фосфат, але має низьку спорідненість із фруктозою, тому цим шляхом фосфорилується незначна її кількість. Основну частину фруктози розщеплює фермент печінки фруктокіназа, яка каталізує фосфорилування фруктози за першим атомом вуглецю. Фруктозо-1-фосфат, на відміну від фруктозо-6-фосфату, не перетворюється у фруктозо-1,6-дифосфат, а відразу розщеплюється на 2 тріози — діоксіацетонфосфат і гліцеральдегід. Оскільки перетворення фруктози в тріози здійснюється без участі двох регуляторних реакцій гліколізу (гексокіназної і фосфофруктокіназної), які обмежують швидкість процесу, катаболізм фруктози відбувається значно швидше, ніж глюкози [5]. Тобто, зниження ферментативної активності печінки внаслідок розвит-

ку гепатиту будь-якого генезу призводить до порушень метаболізму фруктози. Між тим саме фруктоза є основним енергетичним субстратом сперматогенезу, при зниженні її вмісту коректне завершення процесу сперматогенезу стає неможливим, сам процес значно уповільнюється, що може бути однією з причин збільшення кількості патологічних форм сперматозоїдів [6].

Враховуючи зазначене вище, для ефективною корекції коморбідної патології, що поєднує порушення функціонально-метаболічного стану печінки з розвитком порушень сперматогенезу, перспективним є створення комбінованих лікарських засобів, які б поєднували сперматостимулюючу активність з гепатопротекторною. Такий інноваційний лікарський засіб розроблено в Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (ДУ «ІПЕП НАМНУ»), основною діючою речовиною його є похідне камфорної кислоти — 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)амід цис-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбонової кислоти, який має доведену сперматостимулюючу активність та здатний покращувати функціональний стан печінки [7]. Враховуючи роль оксидативного стресу в патогенезі різних форм патоспермій і гепатиту, у склад нового засобу включено селеновмісну сполуку, яка завдяки вираженим антиоксидантним і мембраностабілізуючим властивостям, може суттєво впливати на відновлення процесу сперматогенезу за умов гепатиту.

Мета дослідження — визначити біомаркери порушень сперматогенезу в умовах токсичного і медикаментозного гепатиту та їх корекції новим засобом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експерименти проведено на статевозрілих безпородних білих щурах-самцях масою 200–250 г. відповідно до «European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (CETS-123, Strasbourg, 1986)». Проведення експерименту узгоджено з Комісією з питань біоетики ДУ «ІПЕП НАМНУ» (протокол № 6 від 28.10.2022).

Тварин утримували в стандартних умовах віварію, які відповідають нормам GLP, на звичайному раціоні та з вільним доступом до води. В якості гепатотоксикантів використовували тетрахлорметан та парацетамол [8].

Модель токсичного гепатиту відтворювали шляхом підшкірного введення тетрахлорметану (CCl_4) в дозі 4,5 мл/кг (50% розчин

на олії) тричі на тиждень впродовж місяця. Новий засіб на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки на 2% суспензії крохмалю вводили перорально щоденно в дозі 32 мг/кг протягом місяця. Тварин було поділено на групи: інтактний контроль, контроль-гепатит, щури з гепатитом, яким проводили корекцію за допомогою нового засобу.

Гепатопротекторні властивості нового засобу за умов тривалого медикаментозного ураження печінки вивчали впродовж 4 тижнів на тлі перорального введення тваринам парацетамолу у дозі 600 мг/кг.

Тварин розподілили на групи: I — контроль, якому вводили розчинник (2% розчин крохмалю); II — щури з парацетамол-індукованим гепатитом; III — щури з гепатитом, які для корекції патології печінки отримували новий засіб на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки у дозі 32 мг/кг. Корекцію доз проводили щотижня з урахуванням зміни маси тіла тварин.

Верифікацію функціонально-метаболических порушень печінки проводили за допомогою біохімічних методів. Для оцінювання сперматогенної функції проводили дослідження деяких показників спермограми: концентрація сперматозоїдів, кількість морфологічно нормальних сперматозоїдів, патологічних форм та рухливих клітин. Для виявлення можливих шляхів розвит-

ку порушень сперматогенезу досліджували рівень вільного тестостерону в сироватці крові методом ІФА та вміст фруктози в гомогенаті епідидимісу тварин.

Для загальної оцінки стану репродуктивної системи проводили гістологічне дослідження сім'яників. По закінченню експериментів та знеживлення тварин під легким ефірним наркозом проводили гістологічне дослідження тканини сім'яників контрольних та піддослідних тварин. Зразки фіксували у 10% розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, занурювали у парафін. Мікротомовані зрізи фарбували гематоксилином та еозином [9]. Перегляд мікропрепаратів проводили за допомогою світлового мікроскопу Granum, фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеоканною Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4 GHz за допомогою програми Top View.

Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики. Визначення характеру розподілу ознаки в виборці здійснювали за допомогою критерію Шапіро–Уїлка (W). Результати представлені як середнє арифметичне та його статистична похибка ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). Вірогідними вважали результати при $P \leq 0,05$ та близькими до статистично значущих при $0,05 < P \leq 0,1$ [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В умовах тривалого тетрахлорметан-індукованого гепатиту у тварин спостерігали порушення ферментативної активності печінки, пошкодження цілісності мембран гепатоцитів з розвитком процесу цитолізу, зниження активності системи антиоксидантного захисту, що призводило до підвищення інтенсивності процесів ліпопероксидації [11].

Крім того, відбувалось значуще зниження рівня вільного тестостерону у щурів з індукованим гепатитом порівняно з тваринами інтактного контролю, тобто рівень вільного тестостерону у щурів з гепатитом був нижче, ніж фізіологічна норма з урахуванням віку та статі тварин (табл. 1).

При дослідженні показників сперматогенезу за умов тетрахлорметан-індукованого гепатиту зафіксовано зниження масового коефіцієнту сім'яників у групі щурів з індукованим гепатитом. Зміни в спермограмі щурів з гепатитом супроводжувались вірогідним зниженням загальної концентрації сперматозоїдів, їх морфологічно нормальних форм, відсотка рухливих сперматозоїдів та збільшенням відсотка патологічних форм порівняно з аналогічними показниками в контролі (див. табл. 1). Зазначені зміни свідчать про суттєве порушення процесу сперматогенезу.

Відомо, що фруктоза відіграє значну роль в процесі сперматогенезу, її секреція

є найбільш важливою функцією сім'яних залоз, а рівень — непрямий показник андрогенної насиченості організму. Фруктоза забезпечує енергетичний потенціал та функціональну активність сперматозоїдів. Зниження рівня фруктози супроводжується порушенням життєздатності сперматозоїдів, зменшенням їх рухливості. Запалення сім'яних залоз також призводить до зниження рівня фруктози [12]. В даному експерименті було встановлено вірогідне зниження рівня фруктози в гомогенаті епідидимісу піддослідних тварин групи «гепатит» порівняно з інтактним контролем, що, ймовірно, обумовило значні зміни показників спермограми в цій групі (див. табл. 1).

При застосуванні нового засобу на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки для корекції відмічених порушень спостерігали достовірно підвищення рівня вільного тестостерону у піддослідних тварин в порівнянні з групою «гепатит». Це вказує на певне відновлення функціонального стану печінки, і як наслідок, нормалізацію обміну холестеролу, що призвело до активації синтезу гормонів стероїдної природи, в першу чергу тестостерону.

Як свідчать наведені в таблиці 1 результати, введення щурам з гепатитом нового засобу призводить до позитивних змін в спермограмі у вигляді підвищення загальної концентрації статевих клітин, зни-

ження відсотка патологічних форм сперматозоїдів та збільшення кількості морфологічно нормальних форм порівняно з відповідним показником в групі «гепатит». Також в умовах корекції патології печінки спостерігали значуще відновлення концентрації фруктози в гомогенаті епідидимісу, що відобразилось, в тому числі, у зниженні відсотка патологічних клітин (див. табл. 1).

Як відомо, тетрахлорметан не чинить прямої токсичної дії безпосередньо на сім'яники [13], тому правомірно припустити, що зниження рівня вільного тестостерону та порушення процесу сперматогенезу в умовах токсичного гепатиту є ознаками вторинної патології, яка розвивається саме внаслідок ушкодження печінки.

При дослідженні мікроструктури репродуктивних органів контрольних та піддослідних щурів встановлено, що у сім'яниках щурів з тетрахлорметан-індукованим гепатитом сім'яні канальці були з пошкодженнями статевих клітин на різних стадіях дозрівання, у всіх канальцях виявлена вакуолізація сперматогоніїв (рис. 1).

Застосування нового засобу для корекції порушень в печінці призвело не тільки до нормалізації показників спермограми, але й до відновлення структури тканини сім'яників, що супроводжувалось якісними змінами у стані статевих клітин: зниження вакуолізації сперматогоніїв, метафази першого та другого поділу мейозу без ознак

Таблиця 1

Показники сперматогенезу у щурів в умовах тетрахлорметан-індукованого гепатиту та його корекції, n = 8-10, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник	Контроль	Гепатит	Гепатит + новий засіб
Масовий коефіцієнт сім'яників	9,5 ± 0,3	8,5 ± 0,2 ¹⁾	10,6 ± 0,2 ²⁾
Концентрація, млн/мл	39,85 ± 2,48	20,56 ± 1,21 ¹⁾	27,60 ± 1,70 ²⁾
Морфологічно нормальні сперматозоїди, млн/мл	30,71 ± 1,60	13,43 ± 1,33 ¹⁾	20,33 ± 1,78 ²⁾
Патологічні форми, %	18,45 ± 2,04	36,31 ± 2,42 ¹⁾	25,15 ± 2,99 ²⁾
Фруктоза, гомогенат епідидимісу, мкмоль/л	44,9 ± 5,4	29,5 ± 4,6 ¹⁾	56,9 ± 4,2 ²⁾
Вільний тестостерон, сироватка крові, пмоль/л	4,17 ± 0,17	3,4 ± 0,16 ¹⁾	5,2 ± 0,7 ²⁾

Примітки:

¹⁾ відхилення значуще порівняно з групою контролю ($P \leq 0,05$);

²⁾ відхилення значуще порівняно з групою гепатиту ($P \leq 0,05$).

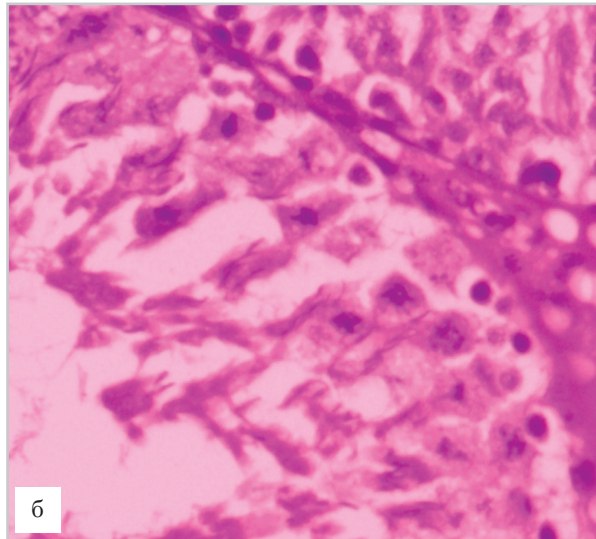
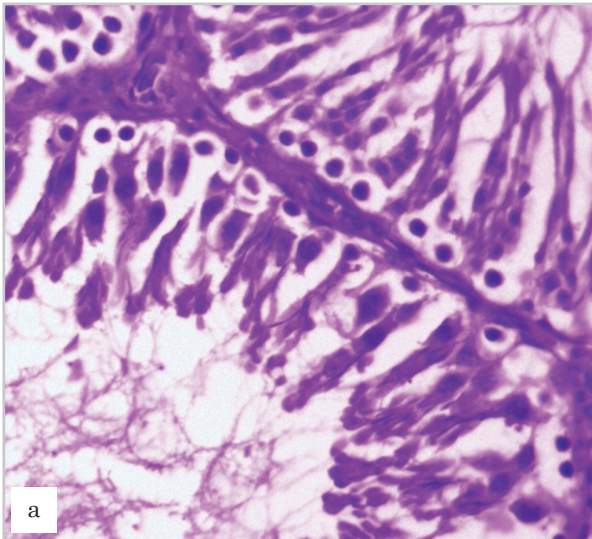


Рис. 1. Сім'яник щура після введення тетрахлорметану:
а — вакуолізація сперматогоніїв, осередкова розрідженість клітин;
спостерігаються сперматоцити та сперматиди пізніх генерацій;
б — метафази першого і другого поділу мейозу; сперматоцити 1-го порядку
з ознаками патології мейозу. Гематоксилін-еозин. x400.

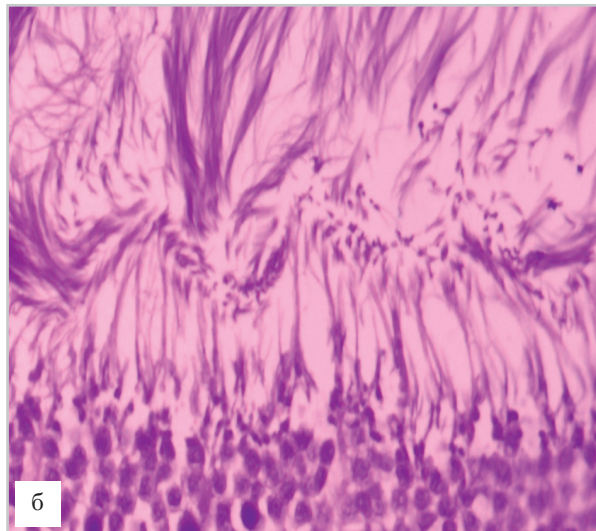
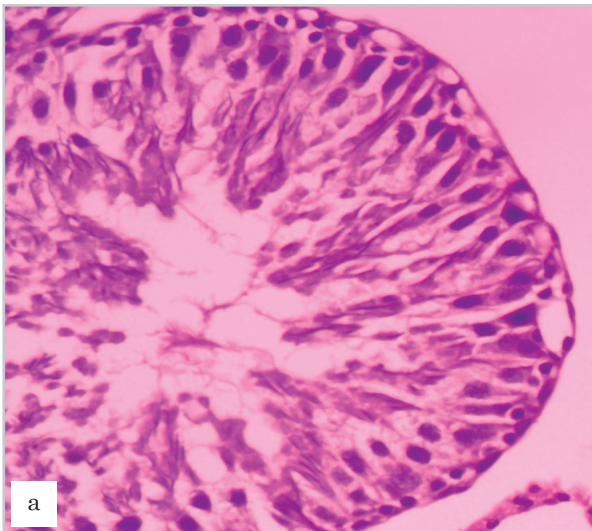


Рис. 2. Сім'яник щура з тетрахлорметан-індукованим гепатитом після корекції новим засобом:
а — різна виразність вакуолізації сперматогоніїв (x250);
б — численні сперматиди ранніх генерацій та сперматозоїди у канальці (x250).
Гематоксилін-еозин.

патології, підвищений індекс сперматогенезу (рис. 2).

Модель медикаментозного гепатиту за власними попередніми даними [14] характеризувалась порушенням процесів перекисного окиснення ліпідів, активності неферментної та ферментативної ланки антиоксидантної системи, ознаками цитолізу в гепатоцитах та внутрішньопечінкового холестазу, змінами активності гепатотропних ферментів та пригніченням процесу сперматогенезу.

В умовах парацетамол-індукованого гепатиту у тварин групи «гепатит» зафіксовано значне зниження рівня вільного тестостерону порівняно з тваринами інтактного контролю, що свідчить про розвиток значних порушень обміну статевих гормонів (табл. 2). Слід відзначити, що на відміну від тетрахлорметану парацетамол здатен безпосередньо впливати на стан клітин Лейдіга, тобто саме на ті клітини, які продукують вільний тестостерон [15].

В суспензії епідидимісу тварин групи «гепатит» зафіксовано значуще зниження загальної концентрації сперматозоїдів та їх морфологічно нормальних форм (див. табл. 2). Це може бути пов'язано, з одного боку, з порушеннями функціонально-метаболічного стану печінки, яка відіграє провідну роль в забезпеченні субстрату для синтезу стероїдних гормонів, а з іншого — з порушенням синтезу безпосередньо тестостерону через вплив парацетамолу на клітини Лейдіга. Тобто, спільний вплив цих факторів значно гальмує процеси сперматогенезу, і тому кількість нормальних клітин на кінцевих стадіях сперматогенезу знижується. Також у тварин цієї групи спостерігали значне зниження рухливості сперматозоїдів та збільшення кількості їх патологічних форм.

В результаті визначення рівня фруктози зареєстровано значуще зниження її вмісту в гомогенаті епідидимісу тварин групи «гепатит», що супроводжувалося збільшенням відсотка патологічних форм сперматозоїдів (див. табл. 2).

Застосування при медикаментозному гепатиті нового засобу на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки сприяє відновленню стану сперматогенезу, про що свідчить вірогідне підвищення загальної кількості сперматозоїдів та їх морфологічно нормальних форм.

В умовах корекції також зафіксовано статистично значуще підвищення рівня вільного тестостерону та вмісту фруктози в гомогенаті епідидимісу в порівнянні з групою «гепатит», що є однією з ознак відновлення функціонування печінки (див. табл. 2).

При гістологічному дослідженні органів репродуктивної системи встановлено, що сім'яники інтактних щурів мали типову будову. Стінка сім'яних каналців побудована статевими клітинами. В базальному відділі розташовані найбільш молоді клітини сперматогенного епітелію — сперматогонії, в проміжному — сперматоцити I-го та II-го порядку. В адлюмінальному відділі каналців сперматиди перебували на різних етапах сперміогенезу. У частини каналців спостерігали сформовані сперматозоїди. Між сперматогоніями розміщені клітини Сертолі.

У щурів групи «гепатит» також спостерігали активний сперматогенез у сім'яних каналцях сім'яника. При цьому виявлені дрібні осередки з помітним зменшенням кількості сперматоцитів на стадії прелетотени. Крім того, доволі часто було видно округлі порожнини між сперматогоніями і базальною мембраною в каналцях з достатньо вираженими ознаками «розшарування» статевих клітин, візуально виявлено дистрофічні клітини Сертолі. Крім того, відмічали виражений набряк міжканал-

Таблиця 2

Показники сперматогенезу у щурів в умовах парацетамол-індукованого гепатиту та його корекції, n = 8-10, ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Показник	Контроль	Гепатит	Гепатит + новий засіб
Масовий коефіцієнт сім'яників	9,7 ± 0,2	8,5 ± 0,2 ¹⁾	9,6 ± 0,3 ²⁾
Концентрація, млн/мл	36,28 ± 2,48	21,21 ± 1,21 ¹⁾	27,96 ± 1,55 ²⁾
Морфологічно нормальні сперматозоїди, млн/мл	29,01 ± 1,60	14,38 ± 1,29 ¹⁾	17,31 ± 1,82 ³⁾
Патологічні форми, %	13,50 ± 2,04	35,27 ± 2,59 ¹⁾	22,75 ± 2,88 ³⁾
Фруктоза, гомогенат епідидиміса, мкмоль/л	54,54 ± 10,4	15,05 ± 3,1 ¹⁾	43,26 ± 4,5 ²⁾
Вільний тестостерон, сироватка крові, пмоль/л	5,86 ± 0,15	3,91 ± 0,23 ¹⁾	6,11 ± 0,51 ²⁾

Примітки:

¹⁾ відхилення значуще порівняно з групою контролю ($P \leq 0,05$);

²⁾ відхилення значуще порівняно з групою гепатиту ($P \leq 0,05$);

³⁾ відхилення близьке до значущого порівняно з групою гепатиту ($0,05 < P \leq 0,1$).

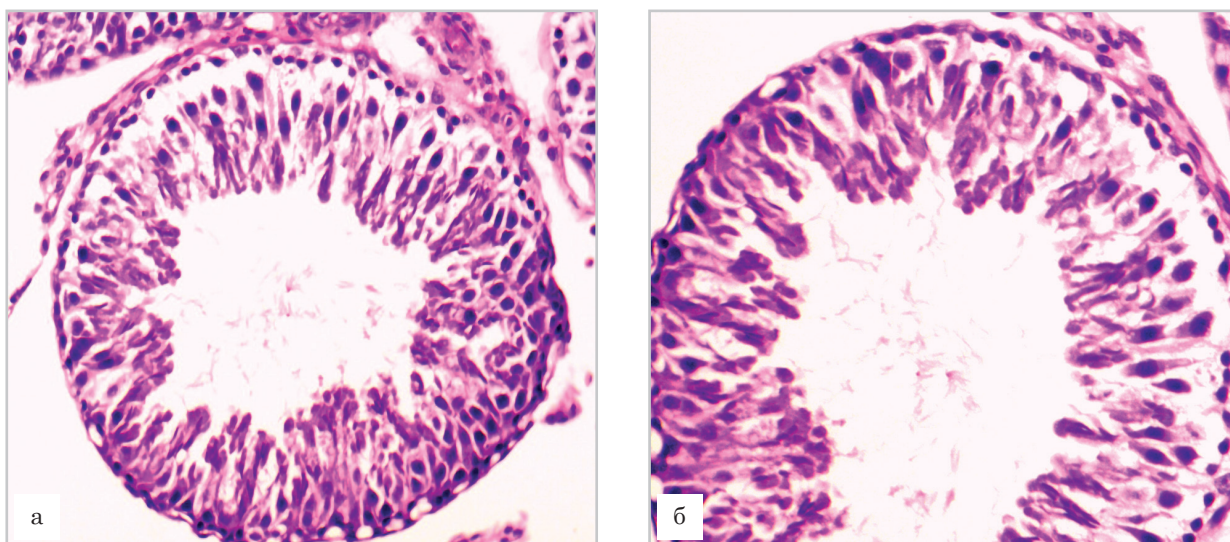


Рис. 3. Сім'яник щура з парацетамол-індукованим гепатитом:
а — злуцені статеві клітини у просвіті каналців (x200);
б — набряк міжканальцевої стромы, еозинофілія набряклої рідини,
стиснення угруповань клітин Лейдіга (x400). Гематоксилін-еозин.

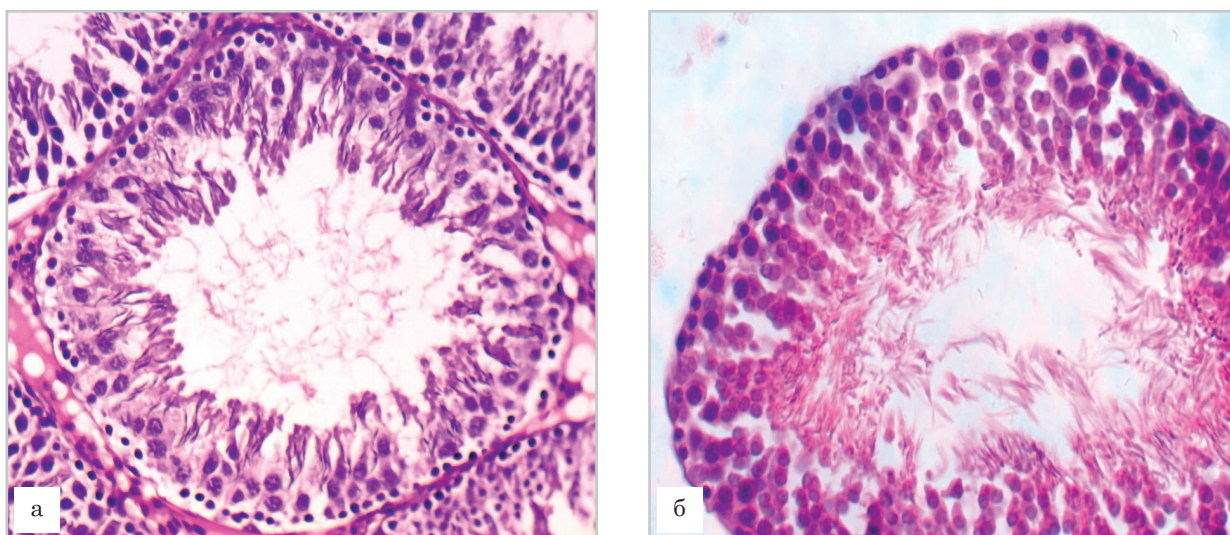


Рис. 4. Сім'яник щура з парацетамол-індукованим гепатитом після корекції новим засобом:
а — зменшення «роз'єднання» між сперматогоніями та сперматоцитами,
відсутність «роз'єднання» між сперматоцитами (x200);
б — нормальний стан клітин Сертолі, статевих клітин (x250). Гематоксилін-еозин.

цевої стромы. Рідина, що заповнювала міжканальцеві локуси, мала виражену еозинофілію, містила численні вакуолі. Набряк призводив до стиснення угруповань клітин Лейдіга, зменшення функціональної активності таких клітин (рис. 3).

Після застосування нового засобу на поперечних зрізах сім'яних каналців визначалися клітинні асоціації, що відображають різноманітні стадії нормального сперматогенезу, зменшені ознаки «роз'єднання» рядів статевих клітин, кількість каналців з дрібними осередками знижена, відсутні

округлі порожнини між сперматогоніями і базальною мембраною. Дистрофічно змінених сперматоцитів та клітин Сертолі не спостерігали (рис. 4).

Отримані результати доводять, що незалежно від форми гепатиту (токсичний або медикаментозний) в організмі експериментальних тварин розвиваються функціонально-морфологічні зміни в печінці, внаслідок яких спостерігаються порушення процесу сперматогенезу у вигляді змін з боку спермограми, вмісту вільного тестостерону, фруктози та гістоструктури сім'я-

ників. Це узгоджується з даними інших дослідників, які розглядають метаболічно асоційовану жирову хворобу печінки як основний фактор ризику щодо розвитку метаболічних порушень на рівні цілісного організму [16]. Доведено, що одним з провідних механізмів функціонально-метаболічних порушень є розвиток оксидативного та нітрозивного стресу [17-19]. Введення до складу нового засобу селеновмісної композиції значно підвищує його антиоксидантний потенціал як в умовах токсичного, так і медикаментозного гепатиту. Враховуючи, що парацетамол-індуковане ушкодження печінки розповсюджено в усьому

світі, ефективність нового засобу робить його перспективним для використання в терапії [20].

Отже, застосування нового засобу на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки сприяє нормалізації стану печінки, в результаті чого відновлюються показники сперматогенезу. Загалом в світовій практиці приділяється все більше уваги дослідженню потенційної біологічної активності похідних дикарбонових кислот, тобто проведені дослідження цілком відповідають світовим тенденціям розвитку фармакології та медицини [21, 22].

ВИСНОВКИ

1. В умовах токсичного та медикаментозного гепатиту в організмі щурів розвиваються порушення функціонального стану печінки, внаслідок яких відбувається пригнічення процесів сперматогенезу.
2. Показано, що незалежно від форми гепатиту основними біомаркерами розвитку негативних змін процесу сперматогенезу є зниження рівня вільного тестостерону в сироватці крові та вмісту фруктози в гомогенаті епідидиміса.
3. Застосування в умовах гепатиту різного генезу нового засобу на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки сприяє нормалізації функціонально-метаболічних процесів в печінці, в результаті чого відновлюються показники сперматогенезу та гістоструктура сім'яників.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Horpynchenko I I, Romaniuk M H. *Zdorove Muzhchyny* 2016;1: 8-17. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdmu_2016_1_3
2. Kudrya MYa, Melnykivska NV, Ustenko NV, et al. *Probl Endokryn Patolohii* 2015;4: 53-60. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2015.4.07>
3. Ryan C, Petering Nathan, Brooks A. *Am Fam Physician* 2017;96(7): 441-449.
4. Melnykivska NV, Kudria MYa, Palahina IA, et al. *Probl Endokryn Patolohii*. 2020;4: 131-137. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.4.17>
5. Nelson D. *Osnovy byokhymyy Lenyndzhera. V 3-kh t. T. 2. Byoenerhetyka ta metabolizm, M., 2014: 636 p.*
6. https://doctrina.space/subjects/biochemistry/info_25
7. Patent № 38/30 A UA. 3 (4,5-dyhidrotiazol-2-il) amid tsys-1,2,2-trymetyltsyklopentan-1,3-dykarbonovoi kysloty, shcho stymuliuiе spermatohenez.
8. Stefanov AV. *Doklyny cheskye yssledovanyia lekarstvennykh sredstv, Kyiv, 2022: 568 p.*
9. Kiernan J. A. *Histological and histochemical methods: theory and practice, Banbury, 2015: 571 p.*
10. Atramentova LA, Utevskaia OM. *Statysty cheskye metody v byolohyy, Horlova, 2008: 248 p.*
11. Moroziuk AY, Melnykivska NV, Kudrya M Ya, et al. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia* 2023;17(5): 318-327. <https://doi.org/10.33250/17.04.318>
12. Yunusova S, Rozhkovskiy Ya, Prystupa B, Bohatu S. *Fitoter Chasopys — Phytother J* 2022;3: 78-85. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2022-3-78>
13. Bolshukhyn SYu, Peretiahyn SP, Martusevych AK, Soloveva AH. *Byoradykaly ta antyoksydanty* 2014;1: 59-65.
14. Morozyuk A, Kudrya M, Melnikovskaya N, et al. *ScienceRise: Biological Science* 2024;3(40): 32-38. <http://doi.org/10.15587/2519-8025.2024.320788>
15. Fakhryddynovych YoY, Razhabovych B. *Sci J Appl Med Sciences* 2023;2(5): 381-383. <https://sciencebox.uz/index.php/amaltibbiyot/article/view/7385>
16. Allaire M, Rautou PE, Codogno P, Lotersztajn S. *J Hepatol* 2019;70: 985-998. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.01.026>
17. Raja Gopal Reddy Mooli, Dhanunjay Mukhi, Sadeesh K. Ramakrishnan. *Compr Physiol* 2022;12(2): 3167-3192. <https://doi.org/10.1002/cphy.c200021>

18. Rungratanawanich W, et al. *Redox Biol* 2023;59: 102577. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102577>
19. Yang YM, Cho YE, Hwang S. *Int J Mol Sci* 2022;23(2): 774. <https://doi.org/10.3390/ijms23020774>
20. Rotundo L, Pyrsopoulos N. *World J Hepatol* 2020;12(4): 125-136. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i4.125>
21. Goetzman ES, et al. *J Clin Invest* 2024;134(12): e174186. <https://doi.org/10.1172/JCI174186>
22. Silva Barbosa AC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2024;35(2): 135-148. <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000266>

**СТАН СПЕРМАТОГЕНЕЗУ У ЩУРІВ
В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТИТУ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ
ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ НОВИМ ЗАСОБОМ**

**Морозюк А. Ю., Кудря М. Я., Мельниківська Н. В.,
Лар'яновська Ю. Б., Кустова С. П., Устенко Н. В.**

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данілевського НАМН України»,
м. Харків, Україна
essirejn@gmail.com*

Однією з важливих та актуальних задач сучасної ендокринології є дослідження розладів чоловічої репродуктивної системи в умовах наявності соматичних патологій, зокрема уражень печінки різного генезу.

Мета дослідження: визначити біомаркери порушень сперматогенезу в умовах токсичного і медикаментозного гепатиту та їх корекції новим засобом.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на білих статевозрілих щурах-самцях масою 200–250 г. Тварин розподілили на групи: інтактний контроль, контроль-гепатит, щури з гепатитом (токсичним або медикаментозним), які отримували корекцію новим засобом на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки перорально щоденно в дозі 32 мг/кг протягом місяця. Досліджували деякі показники спермограми, рівень вільного тестостерону в сироватці крові, вміст фруктози в гомогенаті епідидимісу та гістологічний стан сім'яників. Визначення характеру розподілу ознаки в виборці здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка (W).

Результати. В умовах токсичного та медикаментозного гепатиту відмічено зниження рівня вільного тестостерону в сироватці крові, вмісту фруктози в гомогенаті епідидимісу у тварин групи «гепатит» порівняно з тваринами групи контролю, негативні зміни показників спермограми: зниження загальної концентрації сперматозоїдів, кількості морфологічно нормальних форм, підвищення відсотка патологічних клітин та зниження їх рухливості. Застосування нового засобу для корекції порушень печінки призвело до відновлення показників спермограми, підвищення рівня тестостерону та вмісту фруктози.

Висновки. В умовах токсичного та медикаментозного гепатиту в організмі щурів розвиваються порушення функціонального стану печінки, внаслідок яких відбувається пригнічення процесів сперматогенезу, основними біомаркерами чого є зниження рівня вільного тестостерону в сироватці крові та вмісту фруктози в гомогенаті епідидиміса. Застосування нового засобу сприяє нормалізації функціонально-метаболічних процесів в печінці, в результаті чого відновлюються показники сперматогенезу та гістоструктура сім'яників.

Ключові слова: експериментальний гепатит, парацетамол, розлади сперматогенезу, похідне дикарбонової кислоти, селен, новий засіб.

THE STATE OF SPERMATOGENESIS OF RATS
IN TERMS OF EXPERIMENTAL HEPATITIS OF DIFFERENT GENESIS
AND ITS CORRECTION WITH A NEW REMEDY

A. Yu. Morozyuk, M. Ya. Kudria, N. V. Melnykivska,
Yu. B. Larianovska, S. P. Kustova, N. V. Ustenko

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Patology Problems of the NAMS of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine
essirejn@gmail.com*

Background. One of the important and urgent tasks of modern endocrinology is the study of disorders of the male reproductive system in the presence of somatic pathologies, in particular liver damage of various genesis. The aim of the study was to determine biomarkers of spermatogenesis disorders in the setting of toxic and drug-induced hepatitis and their correction with a new drug.

Materials and methods. The study was conducted on white, sexually mature male rats weighing 200–250 g. The animals were divided into groups: control, control-hepatitis, rats with hepatitis (toxic or drug-induced), which received correction with a new agent based on a dicarboxylic acid derivative and a selenium-containing compound orally daily at a dose of 32 mg/kg body weight for a month. Some parameters of the spermogram, the level of free testosterone in blood serum, the fructose content of the epididymis homogenate, and the histological condition of the testicles were studied. The nature of the distribution of the trait in the sample was determined using the Shapiro-Wilk test (W).

Results. In conditions of toxic and drug-induced hepatitis, a decrease in the level of free testosterone in the blood serum, fructose content in the epididymis homogenate in animals of the «hepatitis» group compared to control animals, and negative changes in spermogram indicators were noted: a decrease in the total concentration of spermatozoa, the number of morphologically normal forms, an increase in the percentage of pathological cells and a decrease in their mobility. The use of a new agent for the correction of liver disorders led to the restoration of spermogram indicators, an increase in the level of testosterone and fructose content.

Conclusions. Under the conditions of toxic and drug-induced hepatitis disorders of the functional state of the liver develop in the body of rats, resulting in inhibition of spermatogenesis processes, the main biomarkers of which are the decrease in the level of free testosterone in the blood serum and the fructose content in the epididymis homogenate. The use of the new drug contributes to the normalization of functional and metabolic processes in the liver, as a result of which spermatogenesis indicators and the histostructure of the testicles are restored.

Key words: experimental hepatitis, paracetamol, spermatogenesis disorders, dicarboxylic acid derivative, selenium, new agent.