

DOI: 10.26693/jmbs05.03.403

УДК 616.692:612.014.469:615.256.4:616-08

*Бречка Н. М.¹, Коренєва Є. М.¹, Бондаренко В. О.¹,
Козар В. В.², Морозенко Д. В.², Щербак О. В.⁴,
Сиротенко Л. А.¹, Величко Н. Ф.¹, Іваннікова С. В.³*

СЕКРЕТОРНА ТА ЕКСКРЕТОРНА ФУНКЦІЯ СІМ'ЯНИКІВ В УМОВАХ СЕРОТОНІНОВОГО УРАЖЕННЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА КОРЕКЦІЯ ХОНДРОЇТИНУ СУЛЬФАТОМ

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
Харків, Україна

²Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

³Клініко-діагностична лабораторія «АЛВІС-КЛАС», Харків, Україна

⁴Харківська державна зооветеринарна академія, Україна

natalia01073@gmail.com

Порушення фертильності є світовою проблемою, а етіологічні фактори чоловічого безпліддя є досить різноманітними. Незважаючи на те, що зараз доступні різні методи лікування, у багатьох випадках рівень його ефективності все ще лишається низьким і потребує нових підходів.

Останнім часом пошуки дослідників зосередилися на групі відомих лікарських засобів – хондропротекторів, зокрема Хондрітину сульфату, які мають властивості позитивно впливати на перебіг репродуктивних із подальшим відновленням деяких параметрів чоловічої відтворювальної функції. Гормональний статус, який має місце за гіпофертильності, призводить до трансформації вуглеводних компонентів сперматогенного епітелію, неадекватний вміст глікозаміногліканів у складі секрету в протоці придатка сім'яника може виступати у якості фактору деструкції та життєздатності сперматозоїдів.

Метою роботи було вивчення можливості експериментальної корекції функціонального стану гонад та гонадотропної функції гіпофізу за допомогою Хондрітину сульфату в умовах експериментальної серотонінової моделі ураження сім'яників у самців щурів для патогенетичного обґрунтування його застосування при розробці нових засобів і методів корекції репродуктивних порушень у особин чоловічої статі.

Для відтворення патології гонад була використана модель серотонінового ураження яєчка: щури самці отримували серотоніну гідрохлорид протягом 14-ти діб підшкірно у дозі 5 мг/кг. Для визначення кількості інтратестикулярного тестостерону використовували гомогенати сім'яників. Сумарну гонадотропну активність (методом біологічного тестування) вивчали в екстрактах гіпофізів дорослих самців щурів, що отримували серотоніну гідрохлорид та тих, яким на тлі його вводили препарати – Хондрітину сульфату у дозі 60 мг/кг та Трибестан – 60 мг/кг маси тіла.

Було доведено, що введення серотоніну гідрохлориду призводить до гонадопатії, яка супроводжується порушенням сперматогенезу, зниженням рівня тестостерону як у сироватці крові, так в сім'яниках, а також зменшенням гонадотропної функції гіпофізу самців щурів. Введення референтного препарату Трибестан позитивно впливає на спермограму, рівень чоловічого статевого гормону підвищує сумарну гонадотропну активність. Застосування Хондрітину сульфату у тварин із експериментальною гонадопатією, викликаного серотоніновим навантаженням, призводить до позитивних змін у показниках спермограми, тестостеронемії, а також рівня статевого гормону у гонадах та сумарної гонадотропної активності гіпофізів самців.

Ключові слова: серотонінова патологія яєчок, гіпофіз, сумарна гонадотропна активність, інтратестикулярний тестостерон, Хондроїтину сульфат, щури самці.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у рамках теми «Механізми розвитку, діагностика та терапія безпліддя у осіб з дисфункцією статевих залоз та коморбідною патологією», № державної реєстрації 0116U007259.

Вступ. Більше ніж 48,5 мільйонів пар у всьому світі не в змозі зачати дитину, і щонайменше 40–50 % випадків безпліддя пов'язані з чоловічим фактором [1, 2]. Порушення фертильності є світовою проблемою, і на думку Sharlip et al. воно стосується 15 % пар, які мають незахищений статевий акт [3].

Також, повідомлялося, що приблизно 31 мільйон чоловіків у всьому світі неплідні [1]. Етіологія чоловічого фактору безпліддя вважається багатофакторною, і з цим станом пов'язані певні ризики. До них відносяться підвищений рівень реактивного кисню у тканинах, урогенітальні інфекції, бактеріоспермія, імунологічні та ендокринні захворювання, чинники навколишнього середовища та генетичні порушення [3, 4]; у половині випадків етіологія чоловічого фактору безпліддя залишається нез'ясованою [5].

Звертаючи увагу на зростаючі світові, регіональні та національні тенденції виникнення гіпофертильності, розробка нових засобів і методів лікування та профілактики безпліддя у чоловіків є однією з актуальних проблем сучасної ендокринології. Означене вище може бути спричинено порушенням як інкреторної, так і екскреторної функції статевих залоз, їх дисрегуляцією, які можуть бути викликані не тільки ендогенними, а часто й екзогенними факторами [6].

Незважаючи на те, що зараз доступно багато методів лікування, у багатьох випадках рівень його ефективності все ще лишається низьким [3] і потребує нових підходів до корекції чоловічого фактору безпліддя. Так, останнім часом пошуки дослідників зосередилися на групі відомих лікарських засобів – хондропротекторів, які можуть сприятливо впливати на перебіг репродуктивних патій, що дає надію на відновлення деяких параметрів чоловічої відтворювальної функції, бо однією з причин безпліддя є порушення обміну гексозамінів в організмі. Так, гормональний статус, який має місце за гіпофертильності, призводить до трансформації вуглеводних компонентів сперматогенного епітелію, а неадекватний вміст глікозаміногліканів у складі секрету протоку придатка сім'яника може привести до незавершеності процесів кінцевого глікозування

глікополімерів і виступати у якості чинника деструкції та порушення життєздатності сперматозоїдів [7, 8]. Також важлива роль протеогліканів у синтезі тестостерону належить очищеним клітинам Лейдигу, як у статевонезрілих, так і дорослих щурів, що відображається в зміні концентрації холестерину, його внутрішньоклітинному перерозподілі, етерифікації та впливає на сигнальну трансдукцію й зміну рівня цАМФ – одного з провідних месенджерів гормональної дії [9–13].

Останнім часом в численних експериментальних дослідженнях доведена простатопротекторна та гонадопротекторна дія відомого глікозаміноглікану – глюкозаміну гідрохлориду [14]. Крім того, застосування компоненту сполучної тканини хондроїтину сульфату з метою поліпшення якості сперматозоїдів при штучному заплідненні свиней показало свою ефективність (Oancea A., Moldovan L. et al., 2006) [15]. Доведено, що зменшення частки хондроїтинсульфату і збільшення частки кератансульфатів в складі глікозаміногліканів репродуктивної системи може бути використано для екологічної оцінки районів з імовірним забрудненням токсичними поллютантами, в яких спостерігається зростання кількості безплідних чоловіків. Дослідження спектру протеогліканів в сироватці крові та сім'яній плазмі може бути використано як критерій прогнозу фертильності (Ветошкин Р.В., Николаев А.А., 2015) [15]. Отже, вивчення літературних даних щодо чоловічої статевої системи свідчить про те, що такий відомий глікозаміноглікан як Хондроїтину сульфат потенційно може розглядатись як коректор репродуктивних функцій чоловічого організму та може бути ефективним для покращення показників спермограми та функціонального стану сім'яників.

Метою роботи було вивчення можливості експериментальної корекції функціонального стану гонад та гонадотропної функції гіпофізу за допомогою Хондроїтину сульфату в умовах експериментальної серотонінової моделі ураження сім'яників у самців щурів для патогенетичного обґрунтування його застосування при розробці нових засобів і методів корекції репродуктивних порушень у особин чоловічої статі.

Матеріал та методи дослідження. Тварини утримувалися в умовах віварію ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» при природному освітленні та стандартному раціоні, рекомендованому для даного виду тварин, і при доступі до води *ad libitum*. Дослідження було виконано на статевозрілих самцях щурів масою 280–350 г популяції Вістар. Для отримання патології сім'яників була використана модель серотонінового ураження: щури самці отримували Серотоніну гідрохлорид (Alfa Aesar®)

протягом 14-ти діб підшкірно у дозі 5 мг/кг. У механізмі розвитку отриманої моделі патології сім'яників провідну роль відіграє вазоконстрикторна дія гідрохлориду серотоніну, внаслідок якої порушується трофіка та виникають патологічні зміни, характерні для варикоцеле у чоловіків, травмах та застійних явищах у гонадах тощо [14]. Як зазначено в попередніх дослідженнях, серотоніну гідрохлорид в дозі 5 мг/кг порушує метаболізм клітин Сертолі та Лейдіга у щурів. При відтворенні цієї патології синтетична та репаративна активність сім'яників знижувалася, при цьому спостерігалася фрагментація мембран ендоплазматичного ретикулуму, зменшення числа рибосом, полісом і секреторних гранул, збільшення кількості вторинних лізосом, а також редукція пластинчастого цитоплазматичного комплексу Гольджі [16].

Референтним препаратом був Трибестан, який призначають для лікування гіпогонадізму, порушень сперматогенезу, а саме оліго- й астеноспермії, до складу якого входить екстракт якрців сланких (*Tribulus terrestris*), що містять стероїдні сапоніни фурастанолового типу. Препарат відновлює клітини Лейдігу, стимулює сперматогенез, збільшує кількість сперми, підвищує рухливість сперматозоїдів [17]. Хондройтин сульфат та Трибестан вводили за три доби до початку введення серотоніну гідрохлориду, на тлі введення серотоніну (14 діб) та протягом трьох діб після останньої ін'єкції серотоніну один раз на добу.

Тварини були розподілені на чотири групи: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія (КП) – тварини з модельованим серотоніновим ураженням яєчок, яким вводили Серотоніну гідрохлорид (Alfa Aesar®), протягом 14-ти діб підшкірно у дозі 5 мг/кг; 3 гр. – КП + препарат Трибестан (виробництва компанії «Sopharma», Болгарія) у дозі 60 мг/кг; 4 гр. – КП + субстанція Хондройтина сульфату (виробництва «Sigma», США), у дозі 60 мг/кг маси тіла.

Евтаназію щурів проводили на 21 добу експерименту, після якої виділяли і зважували сім'яники та гіпофізи. Показники морфофункціонального стану сперматозоїдів (кількість, рухливість, патологічні форми, час збереження рухливості статевих клітин) визначали у суспензії придатків сім'яників. Рівень тестостерону (Тс) визначали за допомогою стандартного набору «Алкор Біо».

Для визначення кількості інтратестикулярного Тс використовували гомогенати сім'яників. Тс екстрагували спирт-ефірною сумішшю, сухий осад екстракту розчиняли в 1 мл натрій-фосфатного буферу, рН=7,4. Зразки зберігали при t -20 °С [18]. Рівень чоловічого статевого гормону визначали імуноферментним методом.

Сумарну гонадотропну активність визчали методом біологічного тестування в екстрактах гіпофізів дорослих самців щурів, що отримували Серотоніну гідрохлорид (Alfa Aesar) та тих, яким на тлі його вводили субстанцію Хондройтина сульфату та препарат Трибестан методом біологічного тестування. Для цього гіпофізи самців гомогенізували з фізіологічним розчином із розрахунку 2-3 мл на один гіпофіз, гомогенати центрифугували протягом 15 хвилин при 3000 об./хв. Супернатанти в об'ємі 0,5–1,0 мл вводили підшкірно протягом 3-х діб 2 рази на добу статевонезрілим мишам-самкам. Через 24-48 годин після останньої ін'єкції тварин знеживлювали, зважували матку з яєчниками. Сумарну гонадотропну активність виражали в умовних одиницях (маса матково-яєчникового комплексу на 1 г гіпофізу).

Всі дослідження проводилися відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

Статистичну обробку цифрових даних проведено з обчисленням середнього арифметичного значення та його статистичної похибки ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$), медіани (Me), мінімальних і максимальних дат (min ÷ max). Для аналізу відмінностей застосовували метод Ньюмена-Кейлса, непараметричний U-критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні) та H-критерій Краскела-Уолліса. Оцінку «нульових» гіпотез здійснювали на рівні значущості не більше 0,05 [19].

Результати дослідження та їх обговорення.

Згідно до отриманих даних (рис. 1) серотонінове ураження призводить до вірогідних змін у всіх наведених показниках спермограми, що підтверджує

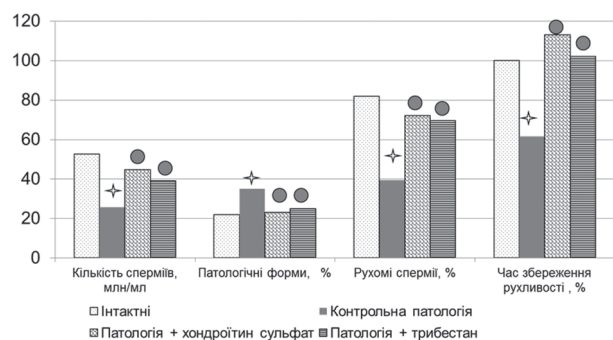


Рис. 1. Показники спермограми щурів самців в умовах серотонінової гонадопатії (контрольна патологія) та після застосування Трибестана та Хондройтину сульфату

Примітки: ● – P < 0,005 по відношенню до інтактного контролю; ☆ – P < 0,005 по відношенню до контрольної патології.

порушення екскреторної функції сім'яників і свідчить на користь отримання експериментальної гонадопатії.

Зміни сперматогенезу у тварин із серотоніновим ураженням яєчок (група КП), пояснюються зміною морфологічної структури органу, унаслідок вазоконстрикторної дії серотоніну, що призводить до порушення трофіки та патологічних станів, які виникають у чоловіків за варикоцеле, травм, дисфункцій, викликаних гіподинамією та призводять до гіпофертильності [14]. Так, раніше описано, що Гідрохлорид серотоніну в дозі 5 мг/кг порушує метаболізм підтримуючих епітеліоцитів і інтерстиціальних ендокриноцитів сім'яників щурів. Ультрамикроскопічне дослідження сім'яників показали у цих тварин різке зниження синтетичної та репаративної активності, структурним підтвердженням чого була фрагментація мембран ендоплазматичного ретикулуму, зменшення кількості рибосом, полісом і секреторних гранул, збільшення кількості вторинних лізосом, а також редукція пластинчастого цитоплазматичного комплексу Гольджі, що ймовірно призводить до порушення сперматогенної функції тестикул [16].

Призначення Хондрітину сульфату викликає відновлення показників спермограми, а саме підвищення на 72 % кількості сперміїв, зниження на 35 % відсотку патологічних форм, майже в два рази зростає відсоток рухливих сперматозоїдів. До того ж, за умов уведення Хондрітину сульфату, нормалізується і час збереження рухливості сперміїв. Подібні позитивні зсуви у параметрах спермограми спостерігались й при використанні референтного препарату.

У тварин із групи КП знижувався рівень Тс у сім'яниках, який складав 49 % такого, що спостерігався в інтактних тварин (табл. 1). Це також пояснює низький рівень кількості сперміїв, відсотку рух-

Таблиця 1 – Показники загального та інтратестикулярного тестостерону щурів із експериментальною гонадопатією та після застосування Трибестану та Хондрітину сульфату (n=6)

Групи тварин	Тестостерон, нмоль/л х+Х	Інтратестикулярний тестостерон, нмоль/г/тканини Ме, 25% – 75%
Інтактний контроль	16,04±0,82	28,80, 24,50–31,30
Контрольна патологія (КП)	3,84±0,98*	14,20*, 11,60–17,10
КП + Трибестан	9,20±1,42*/**	24,40**, 22,40–28,40
КП + Хондрітину сульфат	10,40±1,91*/**	23,80**, 21,70–27,00

Примітки: * – вірогідно порівняно з показником в інтактному контролі (p<0,05); ** – вірогідно порівняно з показником в КП (p<0,05).

ливих форм і часу збереження їх рухливості та підвищення на 61 % патологічних форм сперматозоонів (рис. 1), бо загально відомо, що чоловічий статевий гормон, приймає активну роль у збереженні сперматогенезу [20]. Тестостеронемія у тварин, що отримували Хондрітину сульфат, підвищувалась майже в три рази по відношенню до контрольної патології, але повністю не нормалізувалась, та відповідала таким показникам у щурів при введенні референтного препарату.

За умов контрольної патології та її експериментальної корекції за допомогою Хондрітину сульфату та референтного препарату Трибестану зміни сперматогенезу віддзеркалювались й у інкреторній (секреторній) функції тестикул. При цьому спостерігалось зниження рівня тестостерону у сім'яниках групи тварин із експериментальною патологією (КП) на 50 %, тоді як застосування корегувальних засобів відновлювало вміст статевого гормону в сім'яниках (табл. 1). Раніше були описані наслідки рівня андрогенної насиченості у тварин таких груп (спостерігалось зниження рівня фруктози та активності андрогензалежного ферменту кислоти фосфатази) [14], ці дані є підтвердженням низького рівня чоловічого статевого гормону за даної експериментальної гонадопатії (КП) та його вірогідного зростання за умов застосування Хондрітину сульфату.

Зміни рівня статевого гормону у сім'яниках очікувані та підтверджують наявність патології, бо в попередніх роботах описані й морфологічні корелати такої функціональної активності [16].

У тварин із групи «контрольна патологія» спостерігалось зниження сумарної гонадотропної активності на 32 %, але це не відображалось на масі сім'яників та гіпофізів, які складали 103 % та 86 % відносно групи «інтактний контроль» (рис. 2).

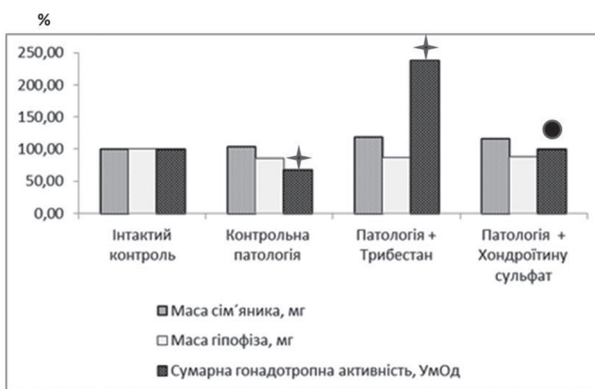


Рис. 2. Маса сім'яників, гіпофізів та сумарна гонадотропна активність гіпофізів щурів самців в умовах серотонінової навантаження (КП) та після застосування Трибестану та Хондрітину сульфату (відсоток до інтактного контролю) (n=7)

Примітки: ✦ – P < 0,005 по відношенню до інтактного контролю; ● – P < 0,005 по відношенню до контрольної патології.

Застосування Хондроїтину сульфату нормалізувало гонадотропну активність та не впливало на масу сім'яників і гіпофізів. За умов призначення референтного препарату Трибестан спостерігається значне підвищення сумарної гонадотропної активності (в 2,4 рази вище показників, які отримані у інтактних тварин), що також не впливає на масу досліджуваних залоз (рис. 2). Звертає на себе увагу той факт, що при призначенні Хондроїтину сульфату при нормальній сумарній гонадотропній активності рівень статевого гормону в сім'яниках нормалізувався, а у сироватці крові, при значному вірогідному підвищенні, не досягав рівня інтактних особин. В той же час при використанні препарату порівняння Трибестану тестостеронемія та інтратестикулярний рівень тестостерону супроводжувались значним підвищенням сумарної гонадотропної активності, що підтверджує його відомий ефект на гормональні показники [17].

Таким чином, серотонінове навантаження призводить до центральної дизрегуляції статевої функції. Так, сумарна гонадотропна активність у тварин із контрольною патологією була знижена, а використання препарату Хондроїтина сульфату мав виразну дію не тільки на секреторну та сперматогенну функції сім'яників, але й на їх центральну регуляцію, що може бути використано при розробці нових засобів та підходів до лікування гіпофертильності, обумовленої чоловічим фактором.

Висновки

1. При моделюванні гіпофункції сім'яників за допомогою серотоніну гідрохлориду спостерігається зниження кількості сперматозоїдів, відсотку рухливих форм спермій, зростання відсотку патологічних форм сперматозоонів та зниження функціональної активності статевих клітин за часом збереження рухливості. У всіх тварин із такою патологією знижується рівень сироваткового та інтратестикулярного тестостерону та сумарна гонадотропна активність гіпофізів.
2. Введення референтного препарату Трибестан позитивно впливає на спермограму, рівень чоловічого статевого гормону та підвищує сумарну гонадотропну активність.
3. Застосування Хондроїтину сульфату у тварин із експериментальною гонадопатією, викликану серотоніновим навантаженням, призводить до позитивних змін у показниках спермограми, тестостеронемії, рівні статевого гормону у гонадах та сумарної гонадотропної активності гіпофізів самців щурів, що може слугувати патогенетичним підґрунтям для розробки засобів корекції гіпофертильності чоловічого організму.

Перспективи подальших наукових досліджень. Отримані дані свідчать про перспективність подальшого вивчення впливу вивчаємих фармакологічних засобів на патогенетичні складові неплідності у чоловіків.

References

1. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015 Apr 26; 13: 37. PMID: 25928197. PMCID: PMC4424520. doi: 10.1186/s12958-015-0032-1
2. Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *J Hum Reprod Sci.* 2015 Oct-Dec; 8(4): 191-6. PMID: 26752853. PMCID: PMC4691969. doi: 10.4103/0974-1208.170370
3. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril.* 2002; 77: 873–82. PMID: 12009338. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03105-9
4. Vilvanathan S, Kandasamy B, Jayachandran AL, Sathiyarayanan S, Tanjore Singaravelu V, Krishnamurthy V, et al. Bacteriospermia and Its Impact on Basic Semen Parameters among Infertile Men. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2016; 2016: 2614692. PMID: 26880908. PMCID: PMC4736773. doi: 10.1155/2016/2614692
5. Guzik DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Carson SA, et al. National Cooperative Reproductive Medicine Network. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8; 345(19): 1388-93. PMID: 11794171. doi: 10.1056/NEJMoa003005
6. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human Reproduction Update.* 2015 Jul-Aug; 21(4): 411-26. PMID: 25801630. doi: 10.1093/humupd/dmv016
7. Reddy RK, Tadolini B, Wilson J, Williams-Ashman HG. Glycoprotein glycosyltransferases in male reproductive organs and their hormonal regulation. *BBA.* 1980; 4: 559–63.
8. Hua J, Suguro S, Iwabuchi K, Tsutsumi-Ishii Y, Sakamoto K, Nagaoka I. Glucosamine, a naturally occurring amino monosaccharide, suppresses the ADP-mediated platelet activation in humans. *Inflammatory Res.* 2004 Dec; 53(12): 680-8. PMID: 15654516. doi: 10.1007/s00011-004-1312-y
9. Miranda PV, Gonzalez-Echeverria F, Marin-Briggiler CI, Brandelli A, Blaquier JA, Tezón JG. Glycosidic residues involved in human sperm-zona pelucida binding in vitro. *Mol Human Reprod.* 1997; 3(5): 399–404. PMID: 9239724. doi: 10.1093/molehr/3.5.399
10. Parrish RF, Winsek TJ, Polakoski KL. Glycosaminoglycan stimulation of the in vitro conversion of boar proacrosin into acrosin. *J Reproduction.* 2004; 128: 313–9.

11. Levallet G, Levallet J, Bonnamy PJ. Alterations in proteoglycan synthesis selectively impair FSH-induced particulate cAMP-phosphodiesterase 4 (PDE4) activation in immature rat Sertoli cells. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1770(4): 638-48. PMID: 17261351. doi: 10.1016/j.bbagen.2006.12.006
12. Phamantu NT, Bonnamy PJ, Bouakka M, Bocquet J. Inhibition of proteoglycan synthesis induces an increase in follicle stimulating hormone (FSH)-stimulated estradiol production by immature rat. *Sertoli cells Molec Cell Endocrinol*. 1995; 109(1): 37-45.
13. Fagnen G, Phamantu NT, Bocquet J, Bonnamy PJ. Inhibition of transmembrane calcium influx induces decrease in proteoglycan synthesis in immature rat Sertoli cells. *J Cell Biochem*. 1999; 76(2): 322-31. PMID: 10618648. doi: 10.1002/(sici)1097-4644(20000201)76:2<322::aid-jcb15>3.3.co;2-v
14. Zaychenko HV, Yakovleva LV, Butenko IH, Laryanovs'ka YuB. Vplyv hlyukozaminu hidrokhlorydu na spermatohenez shchuriv pry yoho porushenni serotoninom. *Farmakolohiya ta likars'ka toksykolohiya*. 2008; 1(3): 74-9. [Ukrainian]
15. Vetoshkin, RV, Nikolayev AA. Proteoglikany muzhskoy reproduktivnoy sistemy (obzor literatury). *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2015; 1 (chast' 4): 848-53. [Russian]
16. Brechka NM, Nevzorov VP, Bondarenko VA, Koreneva EM, Malova NG. Violation ultrastructure of Sertoli cells and Leydig cells under the influence of serotonin hydrochloride. *Problems of endocrine pathology*. 2012; 2: 73-9.
17. Horpynchenko YY, Hurzhenko AYu. Prymenenye preparata Trybestan v androlohycheskoy praktyke. *Zdorov'e muzhchyny*. 2010; 1: 28-32. [Russian]
18. Reznikov AH. *Metody opredeleniya hormonov*. K: Yzd-vo Nauk dumka; 1986. 400 s. [Russian]
19. Hlans S. *Medyko-byolohycheskaya statystyka*. Per s anhl. M: Praktyka; 1998. 459 s. [Russian]
20. Bieniek JM, Kashanian JA, Deibert CM, Grober ED, Lo KC, Brannigan RE, et al. Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multi-institutional cohort of subfertile men. *Fertil Steril*. 2016; 106(5): 1070-5. PMID: 27460460. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.041

УДК 616.692:612.014.469:615.256.4:616-08

**СЕКРЕТОРНАЯ И ЭКСКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ СЕМЕННИКОВ
В УСЛОВИЯХ СЕРОТОНИНОВОГО ПОРАЖЕНИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА
И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТОМ**

Бречка Н. М., Коренева Є. М., Бондаренко В. О.,

Козар В. В., Морозенко Д. В., Щербак О. В.,

Сиротенко Л. А., Величко Н. Ф., Иванникова С. В.

Резюме. Нарушение фертильности является всемирной проблемой, а этиология мужского фактора бесплодия считается многофакторной. Несмотря на то, что сейчас доступно много вариантов лечения, во многих случаях уровень его успешности все еще остается низким и требует новых подходов к коррекции.

В последнее время поиски исследователей сосредоточились на группе известных лекарственных средств хондропротекторов, в частности Хондроитина сульфата, которые имеют свойства благоприятно влиять на течение репродуктивных патологий, что дает надежду на восстановление некоторых параметров мужской репродуктивной функции. Гормональный статус, который имеет место при гипофертильности приводит к трансформации углеводных компонентов сперматогенного эпителия, неадекватное содержание гликозаминогликанов в составе секрета придатка семенника может выступать в качестве фактора деструкции сперматозоидов

Целью работы было изучение возможности экспериментальной коррекции, с помощью Хондроитин сульфата, функционального состояния гонад и гонадотропной функции гипофиза в условиях экспериментальной серотониновой модели поражения семенников у самцов крыс для патогенетического обоснования его применения при разработке новых средств и методов коррекции репродуктивных нарушений у особей мужского пола.

Для воспроизведения патологии гонад была использована модель серотонинового поражения яичка: крысы самцы получали Серотонина гидрохлорид, в течение 14-ти суток подкожно в дозе 5 мг/кг). Для определения количества интратестикулярного тестостерона использовали гомогенаты семенников. Суммарную гонадотропную активность (методом биологического тестирования) изучали в экстрактах гипофизов взрослых самцов крыс, получавших серотонина гидрохлорид и тех, которым на фоне его вводили препараты Хондроитина сульфат в дозе 60 мг / кг и Трибестан – 60 мг/кг массы тела. Было доказано, что введение серотонина гидрохлорида приводит к гонадопатии, которая сопровождается поражением сперматогенеза, снижением уровня тестостерона как в сыворотке крови, так в семенниках, а также уменьшением гонадотропной функции гипофиза самцов крыс.

Введение референтного препарата Трибестан положительно влияет на спермограмму, уровень мужского полового гормона, повышает суммарную гонадотропную активность. Применение Хондроитина

сульфата у животных с экспериментальной гонадопатией, вызванной серотониновой нагрузкой, приводит к позитивным изменениям в показателях спермограммы, тестостеронемии, уровне полового гормона в гонадах и суммарной гонадотропной активности гипофизов самцов

Ключевые слова: серотониновая патология яичек, гипофиз, суммарная гонадотропными активностью, интратестикулярный тестостерон, Хондроитин сульфат, крысы самцы.

UDC 616.692:612.014.469:615.256.4:616-08

Secretory and Excretory Function of Testicles in Conditions of Serotonin Disorder of Spermatogenesis and Experimental Correction of Chondroitin Sulphate

**Brechka N. M., Korenieva Ye. M., Bondarenko B. A.,
Kozar V. V., Morozenko D. V., Shcherbak O.V.,
Sirotenko L. A., Velichko N. F., Ivannikova S.V.**

Abstract. Impairment of fertility is a worldwide problem, and the etiology of the male factor of infertility is considered multifactorial. Despite of the fact that many treatment options now are available the level of its success is still low and requires new approaches to correction in many cases. Recently, the search has focused on a group of well-known drugs chondroprotectors in particular Chondroitin sulfate, which have properties that favorably influence the course of reproductive pathologies, which gives hope for the reconstruction of some parameters of male reproductive function. The hormonal status that occurs during hypofertility leads to the transformation of the carbohydrate components of spermatogenic epithelium and these inadequate glycosaminoglycans in the secretion of the epididymis can act as a factor in the destruction of spermatozoa.

The purpose of the study was to research the possibility of experimental correction, with the help of Chondroitin sulfate, of the functional state of the gonads and the gonadotropic function of the pituitary gland on an experimental serotonin model of testicular damage in male rats for the pathogenetic demonstration of its use and the development of new means and methods of correcting reproductive disorders in males.

Material and methods. To reproduce the pathology of testes, a model of serotonin damage of the testis was used: males obtained Serotonin hydrochloride subcutaneously at a dose of 5 mg / kg for 14 days. Testosterone homogenates were used to determine the amount of testosterone intratesticularly. The total gonadotropic activity (by biological testing method) was studied in pituitary extracts of adult male rats treated with serotonin hydrochloride and those that were given Chondroitin sulfate on its background at a dose of 60 mg / kg and Tribestan 60 mg / kg of body weight.

Results and discussion. The obtained results proved that the administration of serotonin hydrochloride led to gonadopathy, which was accompanied by damage to spermatogenesis, a decrease in testosterone in both blood serum and testes, as well as a decrease in the gonadotropic function of the pituitary gland of male rats. The introduction of the reference drug Tribestan positively effected on the spermatogenesis, the level of male sex hormone, and increases the total gonadotropic activity.

Conclusion. The use of Chondroitin sulfate in animals with experimental gonadopathy caused by serotonin loading leads to positive changes in the indicators of spermatogenesis, testosteroneemia, the level of sex hormone in the gonads and the total gonadotropic activity of male pituitary glands

Keywords: serotonin pathology of the testes, pituitary gland, total gonadotropic activity, intratesticular testosterone, Chondroitin sulfate, male rats.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 08.01.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування