

ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ

Том 24 5/2018

Общество репродуктивной медицины и хирургии
Российская Ассоциация Репродукции Человека
Ассоциация гинекологов-эндокринологов России
Российское общество по контрацепции
Ассоциация по менопаузе
Российская ассоциация эндометриоза

Главный редактор **Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН** Москва, Россия

Зам. главного редактора **М.Б. Анишина, Москва, Россия**

Ответственный редактор **Ю.А. Колода, к.м.н., Москва, Россия**

Ассистент отв. редактора **Д.В. Лизнева, к.м.н., Самара, Россия**

Ассистент отв. редактора **И.И. Атабеков, Москва, Россия**

Секретарь-референт **В.В. Двигубская, Москва, Россия**

Редакционная коллегия

Э.К. Айламазян, д.м.н., проф., академик
РАН, С.-Петербург
Е.Н. Андреева, д.м.н., Москва
А.Г. Гунин, д.м.н., проф., Чебоксары
И.И. Дедов, д.м.н., проф., академик РАН,
Москва
Ю.Э. Доброхотова, д.м.н., проф., Москва
В.М. Здановский, д.м.н., проф., Москва
К.И. Жордания, д.м.н., проф., Москва
Е.А. Калинина, д.м.н., проф., Москва
А.В. Козаченко, д.м.н., проф., Москва
В.С. Корсак, д.м.н., проф., С.-Петербург

Л.Ф. Курило, д.б.н., проф., Москва
Г.А. Мельниченко, д.м.н., проф.,
академик РАН, Москва
О.В. Макаров, д.м.н., проф., Москва
Т.А. Назаренко, д.м.н., проф., Москва
А.И. Никитин, д.м.н., проф., С.-Петербург
А.А. Осипова, к.м.н., Москва
Н.М. Подзолкова, д.м.н., проф., Москва
В.Н. Прилепская, д.м.н., проф., Москва
Д.Ю. Пушкар, д.м.н., проф., Москва
И.А. Салов, д.м.н., проф., Москва
А.В. Самойлова, д.м.н., проф., Чебоксары

А.С. Сегал, д.м.н., проф., Москва
А.А. Смирнова, к.м.н., Москва
А.Н. Стрижаков, д.м.н., проф., академик
РАН, Москва
В.Я. Франкевич, д.м.н., проф., Москва
А.З. Хашукоева, д.м.н., проф., Москва
П.А. Щеплев, д.м.н., проф., Москва
Т.В. Яковлева, к.м.н., Москва
Е.Л. Яроцкая, д.м.н., проф., Москва

Международный редакционный совет

David Barlow, Великобритания
Stefano Bettocchi, Италия
Philippe Bouchard, Франция
Jan Deprest, Бельгия
Paul Devroey, Бельгия
Alan DeCherney, США
Jacques Donnez, Бельгия
Jean-Bernard Dubuisson, Швейцария
Renato Fanchin, Франция

Rene Frydman, Франция
Andrea Genazzani, Италия
Victor Gomel, Канада
Timur Gurgan, Турция
Stephen Kennedy, Великобритания
Phillippe Koninckx, Бельгия
Vyacheslav Lokshin, Казахстан
Frederick Naftolin, США
Antonio Pellicer, Испания

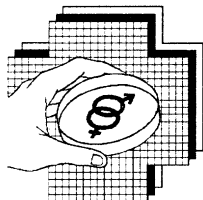
Joseph Schenker, Израиль
John Sciarra, США
Andre Van Steirteghem, Бельгия
Assia Stepanian, США
Mark Surrey, США
Denis Querleu, Франция
Anastasia Ussia, Италия
Arnaud Wattiez, Франция
Herbert Zech, Австрия

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Проблемы репродукции» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI), EBSCOhost, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Журнал «Проблемы репродукции» выходит 6 раз в год.
Адрес редакции: 127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
тел: (495) 482-4503, e-mail: docansh@gmail.com





RUSSIAN JOURNAL OF HUMAN REPRODUCTION

Vol. 24 5/2018

Society for Reproductive Medicine and Surgery
Russian Association of Human Reproduction
Russian Association of Gynecologists-Endocrinologists
Russian Society of Contraception
Association of Menopause
Russian Association of Endometriosis

Editor-in-Chief **L.V. Adamyan, M.D., Ph.D., Moscow, Russia**
Deputy Chief Editor **M.B. Anshina, M.D., Ph.D., Moscow, Russia**
Executive Editor **Yu.A. Koloda, M.D., Ph.D., Moscow, Russia**
Assistant of Executive Editor **D.V. Lizneva, M.D., Ph.D., Samara, Russia**
Assistant of Executive Editor **I.I. Atabekov, Moscow, Russia**
Secretary **V.V. Dvigubskaya, Moscow, Russia**

EDITORIAL BOARD

E. K. Aylamazyan, MD, Prof., Academician, RAS, S.-Petersburg
E. N. Andreeva, MD, Prof., Moscow
A. G. Gunin, MD, Prof., Cheboksary
I. I. Dedov, MD, Prof., Academician, RAS, Moscow
Yu. E. Dobrokhotova, MD, Prof., Moscow
V. M. Zdanovskis, MD, Professor, Moscow
K. I. Zhordania, MD, Prof., Moscow
E. A. Kalinina, MD, Prof., Moscow
A. V. Kozachenko, MD, Prof., Moscow

V. S. Korsak, MD, Prof., St. Petersburg
L. F. Kurilo, Prof., Moscow
G. A. Melnichenko, MD, Prof., Academician, RAS, Moscow
O. V. Makarov, MD, Prof., Moscow
T. A. Nazarenko, MD, Prof., Moscow
A. I. Nikitin, MD, Prof., St. Petersburg
A. A. Osipova, MD, PhD, Moscow
N. M. Podzolkova, MD, Prof., Moscow
V. N. Prilepskaya, MD, Prof., Moscow
D. Yu. Pushkar, MD, Prof., Moscow

I. A. Salov, MD, Prof., Moscow
A. V. Samoylov, MD, Prof., Cheboksary
A. S. Segal, MD, Prof., Moscow
A. A. Smirnova, MD, PhD, Moscow
A. N. Strizhakov, MD, Prof., Academician, RAS, Moscow
V. Y., She, M. D., Professor, Moscow
A. Z. Khashukae, MD, Professor, Moscow
P. A. Shalev, MD, Professor, Moscow
T. V. Yakovleva, MD, PhD, Moscow
E. L. Yarotskaya, MD, Prof., Moscow

INTERNATIONAL ADVISORY COUNCIL

David Barlow, UK
Stefano Bettocchi, Italy
Philippe Bouchard, France
Jan Deprest, Belgium
Paul Devroey, Belgium
Alan DeCherney, USA
Jacques Donnez, Belgium
Jean-Bernard Dubuisson, Switzerland
Renato Fanchin, France

Rene Frydman, France
Andrea Genazzani, Italy
Victor Gom el, Canada
Timur Gurgan, Turkey
Stephen Kennedy, UK
Phillippe Koninckx, Belgium
Vyacheslav Lokshin, Kazakhstan
Frederick Naftolin, USA
Antonio Pellicer, Spain

Joseph Schenker, Israel
John Sciarra, USA
Andre Van Steirteghem, Belgium
Assia Stepanian, USA
Mark Surrey, USA
Denis Querleu, France
Anastasia Ussia, Italy
Arnaud Wattiez, France
Herbert Zech, Austria

As decreed by the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Russian Journal of Human Reproduction has been included into the List of leading peer-reviewed journals issued in Russia and recommended for publishing the principal data of thesis papers by academic degree applicants.

Journal is indexed in Russian Science Citation Index, Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI), EBSCOhost, Ulrich's Periodicals Directory, Chemical Abstracts, Google Scholar.

Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)
is published bimonthly. Editorial Office: Russia, 127238 Moscow, P.O.
Box 54 Media Sphera, tel: (495) 482-4503, e-mail: docansh@gmail.com



МедиаСфера

Информация для авторов	Information for authors	5
Список сокращений	List of abbreviations	7
МАТЕРИАЛЫ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА	MATERIALS OF THE RUSSIAN ASSOCIATION FOR HUMAN REPRODUCTION	
<i>В.С. Корсак, А.А. Смирнова</i> Репортаж о XXVIII ежегодной международной конференции Российской ассоциации репродукции человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра»	<i>V.S. Korsak, A.A. Smirnova</i> A report from XXVIII annual international conference of Russian association of human reproduction «Reproductive technologies today and tomorrow»	8
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКЦИИ	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL ASPECTS OF REPRODUCTION. DEBATES. REVIEWS	
<i>С.И. Алекперов, А.А. Суетов, Л.В. Лаврененок, В.И. Ефремов, А.Н. Кимстач</i> Влияние переменного магнитного поля крайне низкой частоты на репродуктивную систему самок крыс при облучении в периоды эмбрионального и постнатального развития	<i>S.I. Alekperov, A.A. Suetov, L.V. Lavrenenok, V.I. Efremov, A.N. Kimstach</i> Effect of extremely low-frequency electromagnetic field exposure during embryonic and postnatal period on reproductive system of female rats	11
<i>А.М. Герасимов, А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова, И.К. Богатова, Д.А. Мартынченко</i> Роль индуцированной воспалительно-подобной реакции в репродуктивном тракте женщины в процессе размножения (обзор литературы)	<i>A.M. Gerasimov, A.I. Malyskhina, N.Yu. Sotnikova, I.K. Bogatova, D.A. Martynchenko</i> The role of the induced inflammatory-like reaction in a reproductive tract of woman during process of reproduction (a review)	20
<i>Р.В. Украинец, Ю.С. Корнева</i> Ремоделирование сосудистого русла эндометрия у женщин репродуктивного возраста в норме и при патологии (обзор литературы)	<i>R.V. Ukrainets, Yu.S. Korneva</i> Remodeling of endometrial vascular system in woman of reproductive age in normal and pathological condition (a review)	27
<i>М.И. Ярмолинская, С.Ш. Тхазаплизева, А.С. Молотков, М.С. Флорова, А.С. Денисова, Т.Г. Траль, М.А. Петросян</i> Эффективность мелатонина в лечении хирургически индуцированного эндометриоза у крыс	<i>M.I. Yarmolinskaya, S.Sh. Tkhazaplizheva, A.S. Molotkov, M.S. Florova, A.S. Denisova, T.G. Tral, M.A. Petrosyan</i> Effectiveness of melatonin in the treatment of surgically induced endometriosis in rats	33
КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИНЫ	CLINICAL ASPECTS OF REPRODUCTIVE FUNCTION DISORDERS	
Резолюция совещания экспертов на тему «Возможности персонализации гормональной терапии эндометриоза с использованием препарата дидрогестерон. Утверждение протокола многоцентрового открытого наблюдательного исследования по применению дидрогестерона для лечения эндометриоза в России (исследование «ОРХИДЕЯ»)»	Advisory Board Resolution on the subject: «Possibilities of personalized hormone-based therapies for endometriosis using dydrogesterone / Approval of the protocol of an Observational Open-Label Multicenter Study of Real Clinical Practice to Evaluate the Effects of Hormonal therapy with Oral Dydrogesterone for Treatment of Confirmed Endometriosis (the ORCHIDEA study)»	41
<i>О.Н. Ножнищева, В.Ф. Беженарь</i> Комбинированный способ коррекции локальной несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения	<i>O.N. Nozhnitseva, V.F. Bezhenar</i> Combined correction of the local post cesarean scar insufficiency	45
<i>Г.Н. Чистякова, А.А. Гришкينا, И.И. Ремизова</i> Гиперплазия эндометрия: классификация, особенности патогенеза, диагностика (обзор литературы)	<i>G.N. Chistjakova, A.A. Grishkina, I.I. Remizova</i> Endometrial hyperplasia: classification, pathogenesis, diagnosis (a review)	53
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES	
<i>Ю.В. Волкова, К.Ю. Боярский, А.Е. Семенов</i> Опыт применения препарата Эстрогель в программах ВРТ	<i>Yu.V. Volkova, K.Yu. Boyarsky, A.E. Semenenko</i> Estrojel supplementation in ART program	58
<i>О.А. Мелкозерова, Н.В. Башмакова, И.Д. Щедрина</i> Перспективы клинического применения эндометриальных стволовых клеток (обзор литературы)	<i>O.A. Melkozerova, N.V. Bashmakova, I.D. Schedrina</i> Endometrial stem cells: the clinical application (a review)	63
ГИНЕКОЛОГИЯ	GYNECOLOGY	
ЭНДОМЕТРИОЗ	ENDOMETRIOSIS	
<i>Л.В. Адамян, А.А. Степанян, В.О. Дементьева</i> Роль минимально инвазивной хирургии в сохранении репродуктивного потенциала у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (обзор литературы)	<i>L.V. Adamyan, A.A. Stepanian, V.O. Dementyeva</i> The role of minimally invasive surgery in reproduction preservation in patients with premature ovarian insufficiency (a review)	72
ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ, 5, 2018		3

<i>В.Е. Балан, С.А. Орлова, Ю.П. Титченко, А.А. Федоров</i> Неинвазивные маркеры эндометриоза и динамика их уровня на фоне гормональной терапии	<i>V.E. Balan, S.A. Orlova, Yu.P. Titchenko, A.A. Fyedorov</i> Noninvasive markers of endometriosis and their dynamics during hormone therapy	77
<i>В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова</i> Акценты профилирования экспрессии молекулярных маркеров в эутопическом и эктопическом эндометрии при эндометриозе	<i>V.A. Burlev, N.A. Ilyasova</i> Accents of molecular markers expression profiling in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis	82
<i>Е.В. Сибирская, М.Х. Мовсесян, Э.Х. Мовсесян</i> Симптом хронической тазовой боли у женщин с эндометриозом и миомой матки (обзор литературы)	<i>E.V. Sibirskaya, M.Kh. Movsesyan, E.Kh. Movsesyan</i> Chronic pelvic pain in women with endometriosis and uterine myoma (a review)	95
АНДРОЛОГИЯ	ANDROLOGY	
<i>Н.Н. Ильинских, Е.Н. Ильинских, А.М. Субботин, В.Н. Некрасов</i> Тератозооспермия и кариопатологические изменения клеток крови при гранулоцитарном анаплазмозе человека в связи с полиморфизмом гена <i>GSTM1</i> глутатион-S-трансферазы	<i>N.N. Ilyinskikh, E.N. Ilyinskikh, A.M. Subbotin, V.N. Nekrasov</i> Teratozoospermia and karyopathological abnormalities of blood cells in human granulocytic anaplasmosis depending on polymorphism of <i>GSTM1</i> gene of glutathion-S-transferase	101
<i>А.В. Кузьменко, В.В. Кузьменко, Т.А. Гяургиев</i> Роль L-карнитина, фолиевой кислоты и антиоксидантов в комплексной терапии мужского бесплодия	<i>A.V. Kuz'menko, V.V. Kuz'menko, T.A. Gyaurgiev</i> The role L-carnitine, folic acid and antioxidants in the treatment of male infertility	108
<i>В.П. Мамина</i> Возможность использования цистеина в качестве протектора от повреждающего действия ионизирующего излучения на сперматогенный эпителий	<i>V.P. Mamina</i> Cysteine as a possible protective agent against damaging action of ionizing radiation on spermatogenic epithelium	113

<https://doi.org/10.17116/repro201824051113>

Возможность использования цистеина в качестве протектора от повреждающего действия ионизирующего излучения на сперматогенный эпителий

К.Б.н. В.П. МАМИНА

ФГБУН «Институт экологии растений и животных Уральского отделения РАН», Екатеринбург, Россия

Цель исследования — сравнительная оценка морфологических изменений структурных компонентов семенника и сперматозоидов у мышей линии BALB/c после облучения в дозе 1 грэй (Гр) с предварительным введением цистеина и без его применения.

Материал и методы. Эксперименты проводили на половозрелых самцах линии BALB/c ($n=250$). Животных разделили на три группы: 1-я группа — контрольная, в нее включены мыши, которых не подвергали облучению; 2-я группа — мыши, получившие облучение в дозе 1 Гр; 3-я группа — мыши, получившие цистеин в дозе 900 мг/кг внутривнутрибрюшинно и (через 15—20 мин) облучение в дозе 1 Гр. Вивисекцию животных производили путем дислокации шейных позвонков на 4, 8, 16, 24, 48-е сутки после облучения. Оценивали динамику морфологических изменений структурных компонентов семенников и сперматозоидов. Морфологические исследования семенников проводили на микропрепаратах, окрашенных гематоксилином и эозином по Майеру, количественный анализ сперматогенных клеток и эндокриноцитов — в суспензии семенника. Подсчет сперматозоидов проводили с помощью камеры Горяева, для морфологического исследования использовали мазки из эпидидимальных сперматозоидов

Результаты. При морфологическом анализе семенников выявлены деструктивные изменения в семенных канальцах мышей 2-й и 3-й групп, приводящие к снижению числа сперматогенных клеток и сперматозоидов ($p<0,05$). Цитологический анализ показал увеличение патологических форм сперматозоидов. Введение цистеина способствовало поддержанию на более высоком уровне количества сперматогенных клеток и сперматозоидов, а также увеличению числа жизнеспособных сперматозоидов у мышей 3-й группы.

Выводы. Облучение в дозе 1 Гр вызывает патоморфологические изменения в структурных компонентах семенника, снижение числа сперматогенных клеток и сперматозоидов, увеличение патологических форм сперматозоидов. Введенный до облучения цистеин оказал протективное действие, о чем свидетельствовали количественные показатели сперматогенных клеток, сперматозоидов и характеристика их морфофункционального состояния.

Ключевые слова: семенник, сперматогенные клетки, сперматозоиды, ионизирующее излучение, цистеин.

Cysteine as a possible protective agent against damaging action of ionizing radiation on spermatogenic epithelium

V.P. MAMINA

Institute of Plant and Animal Ecology, Ural Division of Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

Objective — to study the morphological changes of structural components of a testis and spermatozoons at mice of line BALB/c preliminary introduced with cysteine after an irradiating dose of 1 Gy.

Material and methods. Assessment of dynamics of morphological changes of structural components of testis and spermatozoons was performed on mature males a line BALB/c after irradiation with preliminary (for 15—20 minutes) introduction of cysteine. Animals were divided into three group: group I — the control; group II — the mice irradiated in a dose 1 Gy; group III — the mice which have received up to an irradiating i.p. an injection of cysteine in a dose of 900 mg/kg. Mice were decapitated on days 4, 8, 16, 24, 48 after an irradiating. Morphological researches of testis were spent on microslides, a coloration a hematoxylin and eosine on Mayer, quantification of spermatogenous cells and endocrine cells — to suspensions of a testis.

Results. The morphological analysis demonstrated the destructive changes in seminal tubules with decreased number of spermatogenous cells and spermatozoons. The cytologic analysis of spermatozoons has shown the increase of pathological forms of spermatozoons. Cysteine kept quantity of spermatogenous cells and spermatozoons at higher level in comparison with an irradiating alone.

Conclusions. The irradiating in a dose 1 Gy causes pathomorphologic changes in structural components of a testis, decrease of number of spermatogenous cells and spermatozoons, increase of pathological forms of spermatozoons. Cysteine has shown a protective effect on quantity of spermatogenous cells, number of spermatozoons and their vitalities.

Keywords: testis, spermatogenic cells, spermatozoon, irradiation, cysteine.

Мужская репродуктивная система является одной из наиболее радиочувствительных систем в организме [1, 2]. Облучение в зависимости от дозы вызывает устойчивое поражение семенников, временную и полную стерильность, мутации в половых клетках. Устойчивое поражение гонад у самцов млекопитающих наблюдается при облучении организма в дозе 2 Гр и выше [3]. На основании данных, полученных в результате клинических исследований мужчин — участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, выявлены заметные отклонения по ряду показателей сперматогенеза [4]. Показано, что нарушения функционирования мужской репродуктивной системы у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС сохраняются в течение 14 лет [5]. Примерно у 20% обследованных отмечены олигоспермия, астеноспермия, некроспермия или патозооспермия, иногда сочетание этих нарушений. У ликвидаторов наблюдались изменения в гипофизарно-адреналовой системе и снижение коэффициента воспроизводства. У детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС частота врожденных пороков развития достоверно выше, чем в среднем по Российской Федерации [6]. В связи с тем, что повреждающее действие облучения на мужскую репродуктивную функцию доказано, возникает необходимость в ее противолучевой защите. При этом следует учитывать, что проблема защиты сперматогенеза неотделима от противолучевой защиты организма в целом. Так, усиление противоопухолевого действия ионизирующего излучения возможно при повышении дозы облучения на фоне применения протекторов для преимущественной защиты критических органов и тканей. Следует отметить, что эффективность применения химических протекторов для защиты мужской репродуктивной системы от повреждающего действия радиации значительно ниже, чем для защиты всего организма. Наличие гематотестикулярного барьера препятствует проникновению препаратов в половые железы, вследствие чего содержание их в гонадах гораздо ниже, чем в кровеносных органах [7]. Ведущая роль в механизме патогенеза лучевого поражения принадлежит окислительному стрессу, который проявляется в усилении перекисного окисления липидов и снижении активности различных компонентов антиоксидантной системы. Поэтому возрастает интерес к веществам, которые оказывают антиоксидантное действие и инактивируют свободные радикалы. Самую многочисленную группу радиопротекторов составляют серосодержащие аминокислоты и аминоктиолы (цистеин, цистеамин, цистамин), защитный эффект которых в условиях лучевого воздействия связан, прежде всего, с их способностью подавлять процессы свободнорадикального окисления и повышать активность антиоксидантных систем организма. Следует отметить, что аминоктиолы обладают противолучевой защитой в условиях острого лучевого воздействия и

при рентгенотерапии с использованием высоких доз облучения [8].

Интегральным показателем противолучевой эффективности радиопротекторов служит величина так называемого фактора изменения дозы (ФИД), который показывает, во сколько раз изменяется значение равноэффективных доз облучения при применении препаратов, являющихся радиопротекторами. В качестве равноэффективных доз обычно используют для сравнения полулетальные дозы облучения (LD_{50}), т.е. дозы, вызывающие гибель 50% облученных животных. У наиболее эффективных радиопротекторов ФИД колеблется в диапазоне 1,5—2,0. Однако токсичность радиопротекторов является основным фактором, ограничивающим их широкое практическое использование. В настоящее время имеется ограниченное количество средств, обладающих радиопротекторными свойствами в отношении мужской репродуктивной системы, особенно при облучении в малых и сублетальных (субклинические) дозах. Среди аминоктиолов цистеин обладает самыми высокими антиоксидантными свойствами, он способен повышать общую неспецифическую резистентность организма, стимулируя эндогенный фон резистентности, и проникать через гематотестикулярный барьер [9]. Для цистеина ФИД составляет 1,5 (в исследованиях на мышах). Защитный эффект цистеина у мышей и крыс при внутрибрюшинном введении за 15 мин до облучения в летальных дозах проявляется в диапазоне доз от 900 до 1200 мг/кг [10]. При увеличении дозы вводимого препарата возрастает его токсическое действие.

При оценке эффективности действия радиопротекторов на состояние репродуктивной системы широко используются количественный и морфологический анализ семенников и сперматозоидов. Общеизвестным тестом для оценки мутагенного действия различных факторов на половые клетки млекопитающих является определение числа сперматозоидов с аномальными головками. Изучение влияния мутагенного воздействия на половые клетки у мыши дает возможность экстраполяции данных на человека [11].

Цель исследования — сравнительная оценка морфологических изменений структурных компонентов семенника и сперматозоидов у мышей линии BALB/c после облучения в дозе 1 грэй (Гр) с предварительным введением цистеина и без его применения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на половозрелых самцах линии BALB/c ($n=250$). Животных разделили на три группы: 1-я — контрольная, в нее включены мыши, которых не подвергали облучению; 2-я — мыши, получившие облучение в дозе 1 Гр; 3-я — мыши, получившие цистеин в дозе 900 мг/кг внутрибрюшинно и (через 15—20 мин) облучение в дозе 1 Гр. Вивисекцию животных производили путем дислокации шей-



Рис. 1 Морфологическое строение семенников у мышей, не подвергавшихся облучению, $\times 300$.

Fig. 1. Morphological structure of testicular tubules in control group (without irradiation), $\times 300$.

ных позвонков на 4, 8, 16, 24, 48-е сутки после облучения в соответствии с методическими указаниями по биоэтике [12]. Оценивали динамику морфологических изменений структурных компонентов семенников и сперматозоидов.

Морфологическое исследование семенников проводили на микропрепаратах, окрашенных гематоксилином и эозином по Майеру, количественный анализ сперматогенных клеток и эндокриноцитов — в суспензии семенника [13]. Количество сперматозоидов подсчитывали в камере Горяева, для морфологического анализа сперматозоидов их извлекали из каудальной части эпидидимиса, изготавливали обычным способом мазок и окрашивали эозином [14]. Проводили подсчет сперматозоидов с аномальной головкой и рассчитывали удельный вес живых (неокрашенных) сперматозоидов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного пакета Statistica 5.0, использовали непараметрический *U*-критерий Уилкоксона—Манна—Уитни, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что у животных 1-й группы в большинстве семенных канальцев наблюдается активный сперматогенез, клетки разных поколений располагаются правильно, концентрическими слоями, клетки с морфологическими нарушениями встречаются редко (**рис. 1**). На 16-е и 24-е сутки после облучения в семенных канальцах животных 2-й группы обнаружены разнообразные деструктивные изменения: образование пустот и вакуолей на месте массовой гибели сперматогенных клеток; слущивание сперматогенных клеток в просвет канальцев; десквамация сперматоэпителиального пласта от базальной

мембраны, атрофия семенных канальцев; наличие многоядерных клеток с фрагментарными и пикнотическими ядрами, а также клеток с апоптозоподобной структурой ядра и аномальными митозами (**рис. 2**).

Ранее доказано, что при действии ионизирующей радиации хроматин в ядрах сперматогенных клеток уплотняется, мембраны ядер деформируются, нарушается морфология ядрышек [2]. Одним из механизмов элиминации генетически поврежденных клеток является формирование многоядерных клеток с апоптозом [15, 16]. К наиболее частым нарушениям относятся слущивание сперматогенных клеток (до 20% семенных канальцев против 5% в контроле, $p < 0,05$), десквамацию сперматоэпителиального пласта (до 40% семенных канальцев против 10% в контроле, $p < 0,05$) и дезорганизацию сперматогенного эпителия, в результате которого возникает диффузный асперматогенез. Слущивание и дезорганизация сперматогенного эпителия могут быть связаны с нарушением паракринной регуляции сперматогенеза, в частности с sustentоцитами, играющими важную роль в коррелятивных клеточных взаимоотношениях [17, 18].

Наличие многоядерных клеток с пикнотическими ядрами, которые подвергаются гибели путем апоптоза, свидетельствует о нарушениях в эндокринном отделе семенника. В наших исследованиях наблюдается снижение числа эндокриноцитов на 16, 24 и 32-е сутки после облучения (**см. таблицу**). В эндокриноцитах осуществляется синтез тестостерона, который находится под контролем гонадотропинов, вырабатываемых передней долей гипофиза [19]. Тестостерон оказывает как прямое влияние на дифференцировку сперматогенных клеток, так и опосредованное — через усиление секреции андрогенсвязывающего белка клетками Сертоли, обеспечивая транспорт андрогена в просвет семенных канальцев. Снижение числа эндокриноцитов вызывает дефицит тестостерона, который приводит либо к задержке сперматогенеза, либо к увеличению гибели клеток путем апоптоза [20, 21].

Наблюдаемые нами дегенеративные изменения в семенниках и падение числа эндокриноцитов приводят к снижению общего количества сперматогенных клеток на 16, 24, 32-е сутки после облучения (**см. таблицу**) и на 48-е сутки — сперматозоидов ($10 \pm 1,5$ млн/мл по сравнению с показателем у мышей 1-й группы $14,5 \pm 2$ млн/мл, $p < 0,05$). Основными показателями оплодотворяющей способности сперматозоидов принято считать количество сперматозоидов, долю прогрессивно подвижных сперматозоидов и долю морфологически нормальных сперматозоидов [22].

Морфологический анализ сперматозоидов показал, что у мышей 2-й группы на 24-е и 48-е сутки после облучения снизилось количество живых сперматозоидов и увеличилось число сперматозоидов с аномальной головкой (**см. таблицу**). Кинетика сперматогенеза у мышей такова, что анализируемые сперматозоиды на 24-е и 48-е сутки в момент облучения находились

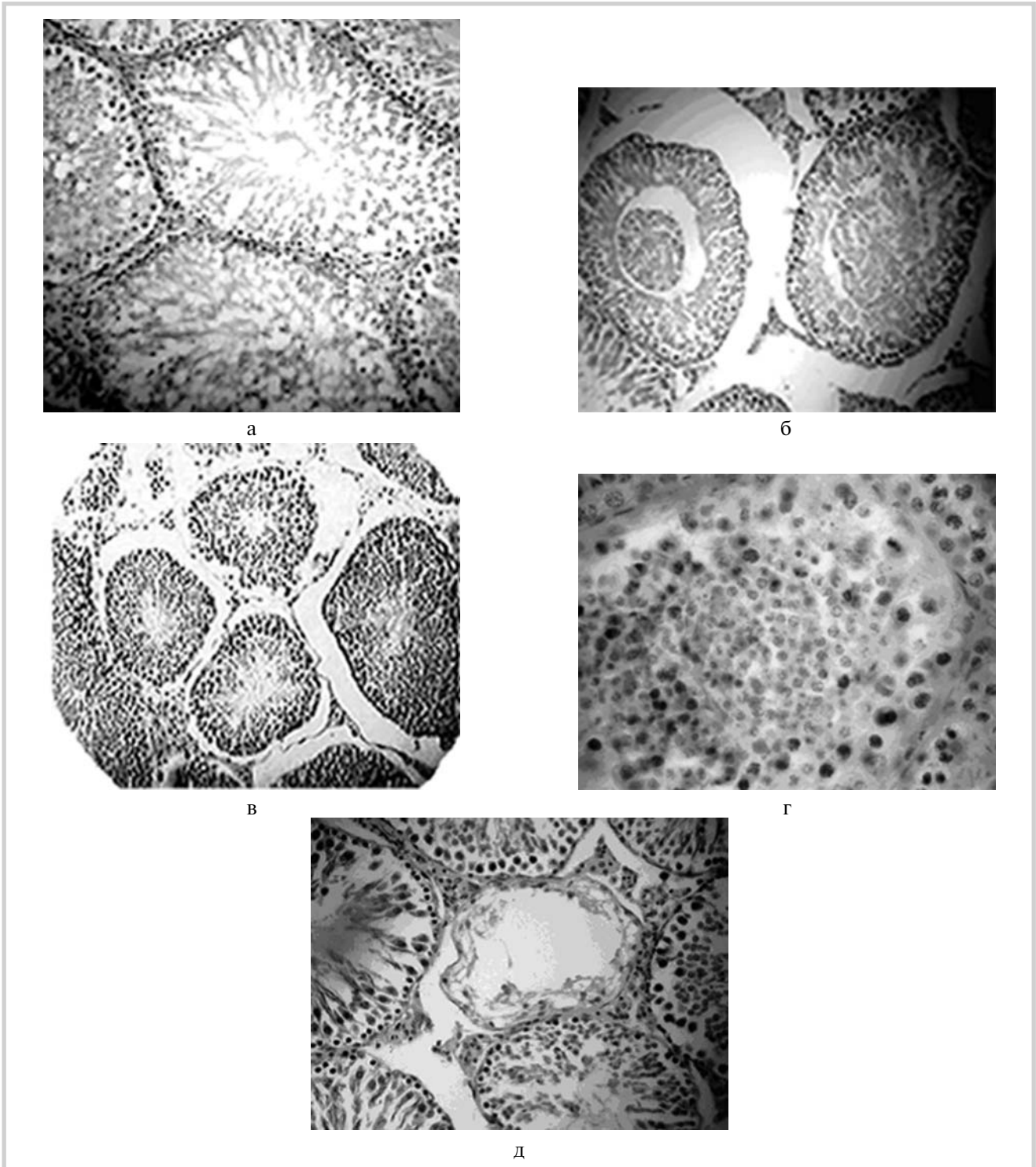


Рис. 2 (а—д). Морфологические изменения в семенниках мышей после облучения в дозе 1 Гр.

а — пустоты в канальцах (вакуоли), образовавшиеся на месте гибели клеток; б — слущивание сперматогенных клеток в просвет канальцев; в — десквамация сперматоэпителиального пласта; г — дезорганизация сперматогенных клеток; д — атрофия семенного канальца (отсутствие сперматогенных клеток). Окраска гематоксилином и эозином по Майеру; а — $\times 600$; б, д — $\times 300$; в — $\times 150$; г — $\times 900$.

Fig. 2. Morphological changes in testis of the mice, subjected to an irradiating in a dose 1 Gy.

а — emptiness in the canaliculuses (vacuole), the destructions which have formed on a place of cells, б — cast-off epithelium; в — desquamation of spermatogenic layer; д — disorganization of spermatogenic cells; е — an atrophy of a testicular tubule (the absence of spermatogenic cells). Coloration hematoxilin-eosine on Mayer, а — $\times 300$; б, е — $\times 600$; в — $\times 150$; д — $\times 900$.

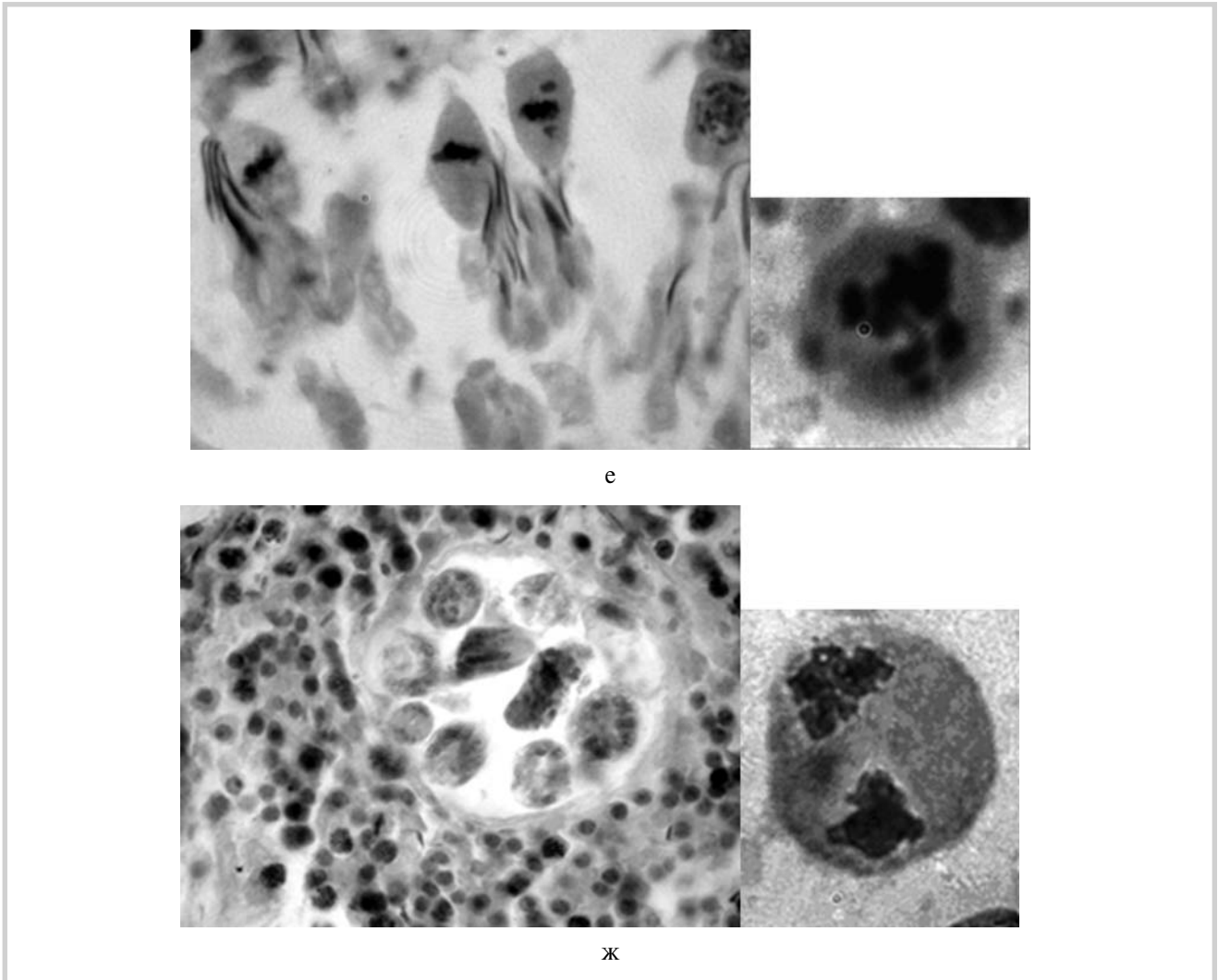


Рис. 2 (е—ж). Морфологические изменения в семенниках мышей после облучения в дозе 1 Гр.
е — аномальный митоз; ж — наличие многоядерных клеток. Окраска гематоксилином и эозином по Майеру; е, ж — $\times 1250$, $\times 1500$.

Fig. 2. Morphological changes in testis of the mice, subjected to an irradiating in a dose 1 Gy.
f — an abnormal mitosis; g — a presence of multinuclear cells. Coloration hematoxilin-eosine on Mayer, f, g — $\times 1250$, $\times 1500$

на мейотической и премейотической стадиях сперматогенеза. Увеличение патологических форм сперматозоидов рассматривается как морфологическое выражение точечных генных мутаций, микроделений либо других структурных перестроек хромосом в премейотических и ранних постмейотических клетках [23]. Известно, что одним из важнейших критериев оплодотворяющей способности сперматозоидов является нормальная конденсация хроматина, которая обеспечивается протаминоподобными белками, богатыми аргинином и цистеином [24, 25]. Эти белки, играющие важную роль в формировании мужских гамет, активно синтезируются на постмейотических стадиях созревания половых клеток [26—28]. Деформация головки сперматозоидов может привести к снижению их подвижности, повреждению акросомы, увеличению доминантных летальных мутаций, временной или постоянной стерильности.

При морфологическом анализе семенников мышей 3-й группы, получивших до облучения цистеин, обнаружено, что деструктивные изменения менее выражены, особенно это касалось клеточной гибели и атрофии канальцев. Количество сперматогенных клеток возросло на 16, 24, 48-е сутки, эндокриноцитов и живых сперматозоидов — на 24-е и 48-е сутки (**см. таблицу**), сперматозоидов — на 48-е сутки ($13,5 \pm 1,3$ млн/мл) по сравнению с исследуемым материалом мышей 2-й группы ($10,0 \pm 1,5$ млн/мл) ($p < 0,05$). Защитный эффект цистеина на сперматогенные клетки может быть обусловлен одним из его важных механизмов противолучевого действия — цистеин временно ингибирует митотическую активность клеток, что создает благоприятные условия для пострадиационной репарации поврежденных молекул ДНК.

Возможными причинами гибели клеток являются активация свободнорадикальных процессов и угне-

Показатели состояния сперматогенного эпителия и сперматозоидов у исследуемых мышей
 Indicators of spermatogenic epithelium and spermatozoa in mice

Показатель	Время, прошедшее после облучения, дни	1-я группа* (n=30)	2-я группа (n=105)	3-я группа (n=115)
Количество сперматогенных клеток, млн	8	25,3±2,6	20,6±2,1	23,1±2,8
	16		13,8±2**	18±2,9***
	24		11,5±1,7**	16±2,5***
	48		17±2,6**	23±3***
Число эндокриноцитов, млн	8	2±0,3	1,6±0,2	1,5±0,2
	16		1,4±0,2**	1,6±0,15
	24		1,3±0,1**	1,8±0,3
	48		1,4±0,2**	1,8±0,3
Количество живых сперматозоидов, %	8	56±6,3	52,8±5,9	53,1±7,3
	16		49,3±5,6	50±6
	24		35,4±4,6**	51,4±6,5***
	48		10±0,9**	20±3,1***
Число сперматозоидов с аномальной головкой, %	8	2±0,2	2,7±0,4	3±0,4
	16		2,8±0,5	3,3±0,4
	24		4,3±0,6**	5,3±0,5***
	48		4,2±0,5**	5,2±0,6***

Примечание. * — Мышей 1-й группы облучению не подвергали. Данные представлены в виде среднего значения и средней ошибки $M \pm m$, U-критерий Уилкоксона—Манна—Уитни.

Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению со значениями ** — у мышей 1-й группы; *** — у мышей 2-й группы.

тение активности ферментов антиоксидантной защиты. Цистеин, участвуя в регуляции антиоксидантно-антирадикальной системы, способствует повышению общей неспецифической резистентности организма. Результаты данного исследования показали перспективность применения цистеина в качестве защитного средства против повреждающего действия ионизирующего облучения в сублетальных дозах на сперматогенный эпителий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Облучение в дозе 1 Гр вызывает выраженные патоморфологические изменения в семенниках, приводящие к снижению их герминативной функции.

Увеличение патологических форм сперматозоидов наблюдается, если в момент облучения они находились на пре- и постмейотической стадиях сперматогенеза, т.е. на стадиях сперматоцитов и сперматогоний типа А.

Введение цистеина мышам до облучения ионизирующим излучением обусловило защитный эффект относительно количественных показателей сперматогенных клеток, сперматозоидов и их морфофункционального состояния. Цистеин, с учетом его антиоксидантных и инактивирующих свободные радикалы свойств, можно рассматривать как профилактическое средство, оказывающее радиопротекторное действие на сперматогенный эпителий при облучении в сублетальных дозах.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
 The author declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ярмоненко С.П. *Радиобиология человека и животных*. М.: Высшая школа; 1988.
 Yarmonenko SP. *Radiobiologiya cheloveka i zivotnyh*. M.: Vysshaya shkola; 1988. (In Russ.).
2. Верещако Г.Г., Ходосовская А.М., Конопля Е.Ф. Биохимические изменения в семенниках млекопитающих при действии ионизирующих излучений. *Успехи современной биологии*. 1998;118(5):630-644.
 Vereshchako GG, Khodosovskaya AM, Konoplya EF. Biochemical changes in mammalian testes after irradiation. *Uspekhi sovremennoj biologii*. 1998;118(5):630-644. (In Russ.).
3. Верещако Г.Г., Ходосовская А.М., Конопля Е.Ф. Влияние длительного низкоинтенсивного облучения на массу органов репродуктивной системы крыс-самцов. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2003;43(1):71-74.
 Vereshchako GG, Khodosovskaya AM, Konoplya EF. Effect of prolonged low-intensity irradiation on the organ weight of male rat reproductive system. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2003;43(1):71-74 (In Russ.).
4. Евдокимов В.В., Ерасова В.И., Орлова Е.В., Демин А.И., Коденцова В.М. Мониторинг состояния репродуктивной системы у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. *Альманах клинической медицины*. 2006;10:39-45.
 Evdokimov VV, Erasova VI, Orlova EV, Demin AI, Kodentsova VM. Monitoring of the state reproductive system at liquidators of failure on the Chernobyl atomic power station. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2006;10:39-45. (In Russ.).
5. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Лепехин Н.П. Оценка состояния репродуктивной функции участников аварии на ЧАЭС через 13—14 лет после радиационной катастрофы. *Радиация и риск*. 2002;13:42-44.
 Tsyb AF, Kaplan MA, Lepyokhin NP. Estimate of the reproductive functions of participants of failure on Chernobyl atomic power station in 13—14 years after radiative accident. *Radiatsiya i risk*. 2002;13:42-44. (In Russ.).
6. Лягинская А.М., Осипов В.А., Смирнова О.В., Исиченко И.Б., Романова С.В. Функция воспроизводства у участников ликвидаций последствий аварии на Чернобыльской АЭС и здо-

- ровые их детей. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2002;1;5-10.
- Lyaginskaia AM, Osipov VA, Smirnova OV, Isichenko IB, Romanov SV. Function of reproduction at participants of liquidations of consequences of failure on the Chernobyl atomic power station and health of their children. *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'*. 2002;1;5-10. (In Russ.).
7. Шевченко В.А., Померанцева М.Д. *Генетические последствия действия ионизирующих излучений*. М.: Наука; 1985. Shevchenko VA, Pomeranceva MD. *Geneticheskie posledstviya deystviya ioniziruyushchih izluchenij*. M.: Nauka; 1985. (In Russ.).
 8. Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б. *Химическая защита от лучевого поражения*. М.: Издательство МГУ; 1985. Goncharenko EN, Kudryashov YuB. *Himicheskaya zashchita ot lucheвого porazheniya*. M.: Izdatel'stvo MGU; 1985. (In Russ.).
 9. Граевский Э.Я., Тарасенко А.Т. Тиольная концепция радиочувствительности. *Радиобиология*. 1972;12(3):684-692. Graevskij EYa, Tarasenko AT. The thiols in the radiation sensitivity. *Radiobiologiya*. 1972;12(3):684-692. (In Russ.).
 10. Бак З. *Химическая защита от ионизирующей радиации*. Под ред. Кузина А.М. М.: Атомиздат; 1968. [Bak Z. *Himicheskaya zashchita ot ioniziruyushchej radiacii*. Pod red. Kuzina AM. M.: Atomizdat; 1968. (In Russ.).
 11. Adler ID. Spermatogenesis and mutagenicity of environmental hazards: extrapolation of genetic risk from mouse to man. *Andrologia*. 2000;32(4-5):233-237. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0272.2000.00390.x>
 12. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subject. *Journal of the American Medical Association*. 2000;284(23):3043-3045.
 13. Мамина В.П., Семенов Д.И. Метод определения количества сперматогенных клеток семенника в клеточной суспензии. *Цитология*. 1976;7:913-915. Mamina VP, Semenov DI. Method of definition of quantity of spermatogenous cells of a spermary in cellular suspension. *Citologiya*. 1976;7:913-915. (In Russ.).
 14. Молнар Е. *Общая сперматология*. Будапешт: Академия наук Венгрии; 1969. Molnar E. *Obshchaya spermatologiya*. Budapesht: Akademiya nauk Vengrii; 1969. (In Russ.).
 15. Захидов С.Т., Кулибин А.Ю. Усиление генетической нестабильности сперматогенной системы у ускоренно стареющих мышей SAMP1 под влиянием модельного мутагена дипина. *Доклады Академии наук*. 2006;407(3):411-413. Zakhidov ST, Kulibin AYu. Intensifying of genetical instability of spermatogenic system at growing old mice SAMP1 under influence of a modelling cloudy of Dipinum. *Doklady Akademii nauk*. 2006; 407(3):411-413. (In Russ.).
 16. Seaman MN. Recycle your receptors with retromer. *Trends in Cell Biology*. 2005;15(2):68-75.
 17. Siu MKY, Cheng CY. Dynamic cross-talk between cells and the extracellular matrix in the testis. *BioEssays*. 2004;26(9):978-992. <https://doi.org/10.1002/bies.20099>
 18. Blanco-Rodriguez J. Keep cycling or die: the role of germ cell apoptosis in spermatogenesis. Spain: Department of Cell Biology; 2006. Accessed May 14, 2018. Available at: <https://www.andrology.org/reviews/20-isa-library/reviews>
 19. Dufau ML. The luteinizing hormone receptor. *Annual Review of Physiology*. 1998;60:461-496.
 20. Erkkilä K, Henriksen K, Hirvonen V, Rannikko S, Salo J, Parvonen M, Dunkel L. Testosterone regulates apoptosis in adult human seminiferous tubules *in vitro*. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997;82(7):2314-2321. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.7.4044>
 21. Sairam MR, Krishnamurthy H. The role of follicle-stimulating hormone in spermatogenesis: lessons from knockout animal models. *Archives of Medical Research*. 2001;32:601-608.
 22. Aitken RJ. Sperm function test and fertility. *International Journal of Andrology*. 2006;29(1):69-75. <https://doi.org/10.1111/1.1365-2605.2005.00630x>
 23. Гопко А.В., Захидов С.Т., Маршак Т.Л., Кулибин А.Ю., Семенова М.Л., Макаров А.А. Генетическая нестабильность мужских половых клеток у мышей-долгожителей SAMP1, склонных к ускоренному старению. *Доклады Академии наук*. 2003; 392(2):267-270. Gopko AV, Zakhidov ST, Marshak TL, Kulibin AYu, Semenova ML, Makarov AA. Genetical instability of man's sex cells at mice-long-livers SAMP1 inclined to accelerated aging. *Doklady Akademii nauk*. 2003;392(2):267-270. (In Russ.).
 24. Oliva RI, Balleska JL. Altered histone retention and epigenetic modifications in the sperm of infertile men. *Asian Journal of Andrology*. 2012;14(2):239-240. <https://doi.org/10.1038/aja.2011.159>
 25. Chapman JC, Michael SD. Hypothesis. Open Access. Proposed mechanism for sperm chromatin condensation/decondensation in the male rat. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003;1:20. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-1-20>
 26. Laberge RM, Boissonneault G. Chromatin remodeling in spermatids: a sensitive step for the genetic integrity of the male gamete. *Archives of Andrology*. 2005;51(2):125-133.
 27. D'Occhio MJ, Hengstberger KJ, Johnston SD. Biology of sperm chromatin structure and relationship to male fertility and embryonic survival. *Animal Reproduction Science*. 2007;101(1-2):1-17.
 28. Hooley RP, Paterson M, Brown P, Kerr K, Saunders PT. Intra-testicular injection of adenoviral constructs results in Sertoli cell-specific gene expression and disruption of the seminiferous epithelium. *Reproduction*. 2009;137(2):361-370. <https://doi.org/10.1530/REP-08-0247>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Мамина Вера Павловна — к.б.н., ст.н.с. Института экологии растений и животных Уральского отделения РАН, 620144, Екатеринбург, ул. 8 Марта, 202; e-mail: mamina@ipae.uran.ru, +7(343) 210-38-53; 8(343) 350-26-98 (Vera Pavlovna Mamina — candidate of science, senior researcher of the Institute of Plant and Animal Ecology, Ural Division of Russian Academy of Science, Ekaterinburg, Russia, 620144, st. 8 Marta, 202; e-mail: mamina@ipae.uran.ru, +7(343) 210-38-53 8(343) 350-26-98)

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мамина В.П. Возможность использования цистеина в качестве протектора от повреждающего действия ионизирующего излучения на сперматогенный эпителий. *Проблемы репродукции*. 2018;24(5):109-115. <https://doi.org/10.17116/repro201824051109>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mamina VP. Cysteine as a possible protective agent against damaging action of ionizing radiation on spermatogenic epithelium. *Problemy Reproduktsii*. 2018;24(5):109-115. <https://doi.org/10.17116/repro201824051109>