

Влияние окисленного декстрана на морфологию семенников крыс Вистар при остром токсическом воздействии

О.П. Молодых, А.М. Синявская, А.В. Троицкий, Н.А. Пальчикова, О.И. Кузьминова,
И.Ю. Деулин, В.Г. Селятицкая

ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Исследование состоятельности сперматогенного эпителия при токсических поражениях и их коррекции в эксперименте необходимо для понимания возможностей восстановления репродуктивной функции в условиях нарастающего техногенного загрязнения. Цель исследования – оценить уровень патоморфологических изменений семенников крыс Вистар и интенсивность стероидогенеза при введении эндотоксина липополисахарида (ЛПС) *Escherichia coli* и последующей коррекции интоксикации назначением окисленного декстрана. **Материал и методы.** Формировали три группы крыс Вистар с интраперитонеальным введением: 2 мл 0,9%-го раствора NaCl ($n = 5$, контроль); ЛПС *E. coli* в дозе 50 мкг/кг массы тела ($n = 5$); ЛПС *E. coli* в той же дозе с последующим введением 2 мл 2%-го раствора окисленного декстрана (ОД) ($n = 5$). Оценивали содержание в сыворотке крови тестостерона, патоморфологические изменения семенников. **Результаты и их обсуждение.** Введение ЛПС привело к умеренной гипотрофии сперматогенного эпителия в связи с уменьшением численной плотности сперматоцитов и сперматогоний (на 22,4 и 26,6 % соответственно), снижению численной плотности клеток Лейдига на 14,5 % и уровня тестостерона в 2,3 раза (у 80 % животных уровень тестостерона варьировал от 4,3 до 2,0 нмоль/л). Введение ОД после ЛПС обусловило увеличение диаметра семенных канальцев и высоты сперматогенного эпителия (на 2,9 и 3,3 % соответственно), численной плотности сперматоцитов и сперматогоний (на 16,8 и 14,6 % соответственно); также отмечен рост отношения числа сперматоцитов к количеству сперматогоний (на 6,8 %) по сравнению с контролем. Численная плотность клеток Лейдига выросла на 4 %, уровень тестостерона – в 1,7 раза (у 60 % животных уровень тестостерона варьировал от 12,7 до 37,3 нмоль/л) по сравнению с введением ЛПС. **Заключение.** Однократное введение ОД после острого воздействия эндотоксином ЛПС *E. coli* инициировало начало восстановления гистологической структуры сперматогенного эпителия семенных канальцев.

Ключевые слова: токсическое воздействие, липополисахарид *E. coli*, окисленный декстран, семенники, тестостерон, морфология, иммуногистохимия, морфометрия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств федерального бюджета в рамках Государственного задания ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (регистрационный номер темы НИР в ЕГИСУ НИОКТР 122032200241-5).

Автор для переписки: Молодых О.П., e-mail: opmolodykh@frcftm.ru

Для цитирования: Молодых О.П., Синявская А.М., Троицкий А.В., Пальчикова Н.А., Кузьминова О.И., Деулин И.Ю., Селятицкая В.Г. Влияние окисленного декстрана на морфологию семенников крыс Вистар при остром токсическом воздействии. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(6):138–145. doi: 10.18699/SSMJ20240613

The effect of oxidized dextran on the morphology of Wistar rat testes under acute toxic effects

O.P. Molodykh, A.M. Sinyavskaya, A.V. Troitskiy, N.A. Palchikova, O.I. Kuzminova,
I.Yu. Deulin, V.G. Selyatitskaya

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

Abstract

The study of the viability of the spermatogenic epithelium in case of toxic lesions and their correction in experiment is a key factor for understanding the possibilities of restoring reproductive function in conditions of increasing technogenic pollution. The purpose of the study was to evaluate the level of pathomorphological changes in the testes of Wistar rats and the intensity of steroidogenesis upon administration of *Escherichia coli* lipopolysaccharide (LPS) endotoxin and subsequent correction of intoxication by administration of oxidized dextran. **Material and methods.** Three groups of Wistar rats were formed, intraperitoneal administration: 2 ml of 0.9 % NaCl solution ($n = 5$, control); *E. coli* LPS at a dose of 50 µg/kg body weight ($n = 5$); *E. coli* LPS at the same dose, followed by the introduction of 2 ml of a 2 % solution of oxidized dextran (OD) ($n = 5$). The content of testosterone in the blood serum and pathomorphological changes in the testes were assessed. **Results and discussion.** The administration of LPS led to moderate hypotrophy of the spermatogenic epithelium due to a decrease in the numerical density of spermatocytes and spermatogonia (by 22.4 and 26.6 %, respectively); a decrease in the numerical density of Leydig cells by 14.5 % and testosterone levels by 2.3 times (in 80 % of animals, testosterone levels ranged from 4.3 to 2.0 nmol/l). The injection of OD after LPS caused an increase in seminiferous tubule diameter and the spermatogenic epithelium height (by 2.9 и 3.3 %, respectively), in numerical density of spermatocytes and spermatogonia (by 16.8 and 14.6 %, respectively) compared to LPS; increase in the ratio of the number of spermatocytes to spermatogonia (by 6.8 %) compared to the control. The numerical density of Leydig cells increased by 4 %, the testosterone level increased by 1.7 times (in 60 % of animals the testosterone level varied from 12.7 to 37.3 nmol/l) compared to LPS. **Conclusions.** A single administration of OD after acute exposure to *E. coli* LPS endotoxin initiated the onset of restoration of the histological structure of the spermatogenic epithelium of the seminiferous tubules.

Key words: toxic effects, *E. coli* lipopolysaccharide, oxidized dextran, testes, testosterone, morphology, immunohistochemistry, morphometry.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out at the expense of the federal budget within the framework of the State assignment of the Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (registration No 122032200241-5).

Correspondence author: Molodykh O.P., e-mail: opmolodykh@frcftm.ru

Citation: Molodykh O.P., Sinyavskaya A.M., Troitskiy A.V. Palchikova N.A., Kuzminova O.I., Deulin I.Yu., Seylatitskaya V.G. The effect of oxidized dextran on the morphology of Wistar rat testes under acute toxic effects. *Sibirskiy nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(6):138–145. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240613

Введение

Мужская репродуктивная система крайне чувствительна к действию разнообразных экзо- и эндогенных факторов, что проявляется снижением репродуктивных возможностей, приводя в конечном итоге к формированию бесплодия [1, 2]. Мужское бесплодие представляет собой клиническое проявление множества различных патологических состояний, затрагивающих как половую, так и другие системы организма, при этом значительную долю его случаев составляют нарушения качества спермы [3]. Исследование состоятельности сперматогенного эпителия (СЭ) – стероидогенеза и сперматогенеза, при воздействии токсинами и в ходе последующих детоксикационных мероприятий является ключевым моментом для понимания возможностей восстановления репродуктивной функции в условиях нарастающего техногенного загрязнения.

Для изучения возможностей восстановления функциональных резервов СЭ под действием лекарственных препаратов или разнообразных биологически активных соединений используют

различные экспериментальные модели его нарушений (гамма-облучение тела животных [4], микроволновое излучение [5], введение препаратов, обладающих гонадотоксичностью [6], введение общетоксических соединений [7], цитостатиков [8] и др.). В частности, моделирование в эксперименте нарушений сперматогенеза введением липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий является одной из используемых в настоящее время методик [9, 10].

Для коррекции процессов сперматогенеза преимущественно используют антиоксидантные комплексы разного состава [11], включая витамин D [12], но возможны и другие подходы. Так, ранее в ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины разработана технология окисления декстрана, которая позволяет использовать окисленный декстран (ОД) в качестве полимерного биосовместимого носителя и иммобилизовать на нем различные лекарственные препараты с целью доставки их в клетки сосудистого эндотелия и макрофаги [13]. Исследования биологических свойств ОД позволили установить у него

ряд важных фармакологических эффектов, включая противовоспалительный эффект, который опосредован через выработку противовоспалительных цитокинов активированными макрофагами; противовирусный эффект, опосредованный через стимуляцию эндогенного интерферонеза; противифибротический эффект, связанный с выработкой активированными макрофагами тканевых протеиназ; эффект профилактики микротромбозов при воспалительных процессах, в том числе при атипичной пневмонии; гепатопротекторный эффект, связанный со способностью ОД снижать гепатотоксичность других лекарственных препаратов [14]. ОД в ходе доклинических исследований по международному стандарту GLP показал, что он практически безопасен и не вызывает каких-либо побочных эффектов даже при длительном внутривенном введении в больших дозах. Вышеизложенные сведения позволили предположить, что применение ОД может быть перспективным направлением и в коррекции нарушений сперматогенеза, вызываемых интоксикацией организма.

Цель исследования – оценить уровень патоморфологических изменений семенников и интенсивность стероидогенеза по уровню тестостерона в сыворотке крови крыс Вистар при введении им эндотоксина липополисахарида *E. coli* и последующей коррекции его эффектов ОД.

Материал и методы

Исследование выполнено на самцах крыс Wistar массой 180–200 г, которые находились в условиях вивария со свободным доступом к стандартному корму и питьевой воде. Животных случайным образом разделили на три группы. Крысам группы 1 (контрольной, $n = 5$), однократно интраперитонеально вводили 2 мл 0,9%-го раствора NaCl, крысам группы 2 ($n = 5$) аналогично вводили 2 мл 0,9%-го раствора с ЛПС *E. coli* (Endotoxin *Escherichia coli* O55: B5, Servicebio, Китай) в дозе 50 мкг/кг массы тела; крысам группы 3 ($n = 5$) вводили аналогичный объем раствора ЛПС *E. coli* в той же дозе с последующим введением 2 мл 2%-го раствора ОД. ОД получен в лаборатории биосовместимых наночастиц, наноматериалов и средств адресной доставки ФИЦ ФТМ [13]. Через трое суток после начала эксперимента животных декапитировали, забирали образцы крови и семенники. Концентрацию тестостерона в сыворотке крови измеряли с использованием набора Тестостерон-ИФА-БЕСТ («Вектор-Бест», Россия). Для светооптического исследования семенники обрабатывали по стандартной для получения парафиновых срезов методике; полученные

препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Оценку площади интерстициальной ткани семенников производили на парафиновых срезах, окрашенных на коллаген/ретикулиновые волокна при помощи импрегнации серебром (аммиачное серебро) по общепринятой методике. Для иммуногистохимического исследования использовали непрямой стрептавидин-пероксидазный метод с применением тест-системы для визуализации рецепторов к инсулину; использовали тест-систему и первичные поликлональные антитела anti-Insulin Receptor в разведении, рекомендованном производителем (Arigobio, КНР).

Стекла со срезами сканировали на цифровом гистопатологическом сканере микропрепаратов KF-PRO-005 (Konfoong Biotech International Co., КНР). Гистопатологический и морфометрический анализ проводили на сканированных изображениях с помощью программного обеспечения KF-Viewe (KFBIO Digital Slide Viewer, КНР) для измерения абсолютных длины и площади структур – диаметра семенного канальца (СК) и высоты семенного эпителия, общей площади СК ($S_{ск}$), площади СК, занимаемой сперматидами ($S_{спд}$). Программное обеспечение ImageJ (National Institutes of Health, США) использовали для измерения абсолютной численности клеток семенного эпителия СК. Затем определяли вторичные морфометрические показатели: относительную площадь стромы семенников ($S_{стр}/S_{срез}$), в 9–10-м типе поперечных срезов СК (лептотена сперматоцитов) [15] – относительную площадь, занимаемую сперматидами в СК ($S_{спд}/S_{ск}$), численную плотность сперматоцитов ($N_{спц}/S_{ск}$) и сперматогоний ($N_{спг}/S_{ск}$) в СК, отношение численности сперматоцитов и сперматогоний ($N_{спц}/N_{спг}$), численную плотность клеток Лейдига в строме ($N_{клл}/S_{стр}$) в 10 произвольно взятых полях зрения при увеличении 200. Экспрессию инсулиновых рецепторов оценивали суммарно по доле позитивно окрашенных структур среза семенника от общей площади среза с помощью программы ImageJ.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0. Для множественных сравнений применяли критерий Краскела – Уоллиса, затем при парных сравнениях – критерий Манна – Уитни. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка. Уровень статистической значимости p принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

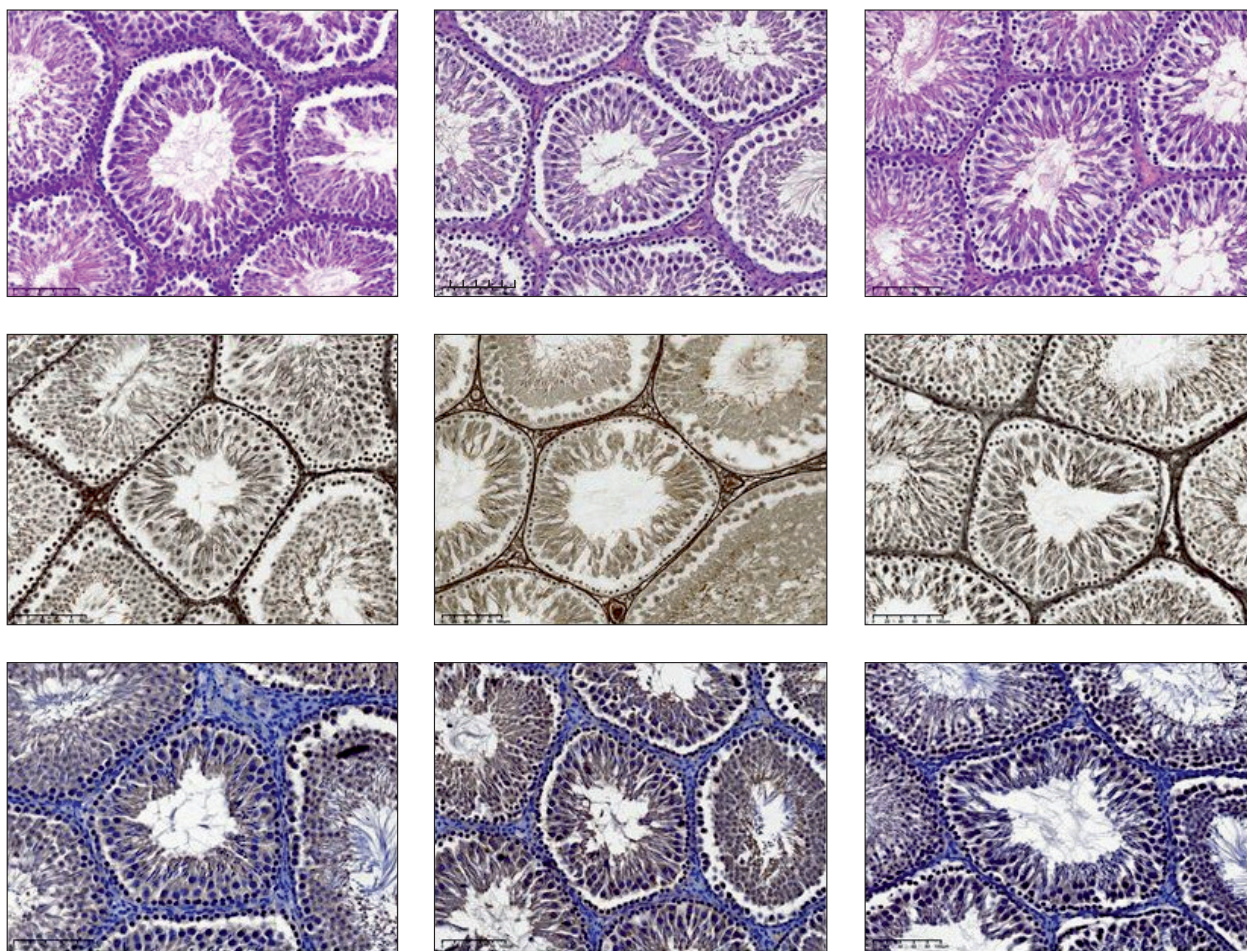
Макроскопическое исследование показало, что гистеоархитектоника семенников у животных

всех групп была не изменена, основную площадь срезов занимали извитые СК округлой формы, отделенные друг от друга тонкой прослойкой интерстициальной соединительной ткани с кровеносными сосудами, умеренно полнокровными (рисунок).

У крыс группы 2 (ЛПС) в СЭ отдельных СК выявили участки умеренной дистрофии, проявляющейся в неравномерности толщины эпителия в пределах СК и умеренной гипотрофии СЭ – снижении его высоты на 15 %, $p < 0,001$ (таблица). Эти изменения были обусловлены уменьшением численной плотности сперматоцитов и сперматогоний в канальце (на 22,4 и 26,6 % соответственно, $p < 0,001$ для обоих типов клеток). В межканальцевом интерстиции регистрировали слабый

отек и умеренный лимфостаз, но достоверного изменения соотношения стромы и паренхимы не наблюдали. Численная плотность клеток Лейдига была снижена на 14,5 %, а уровня тестостерона – в 2,3 раза (у четырех из пяти животных он варьировал от 4,3 до 2,0 нмоль/л).

Результаты экспериментальных исследований воздействия ЛПС грамотрицательных бактерий на сперматогенез мелких млекопитающих не дают однозначных ответов об отрицательном эффекте эндотоксинов. Известна способность ЛПС в низких дозах стимулировать иммунную систему – стимуляция клеток Лейдига из семенников мышей ЛПС в дозах 0,1, 1 и 5 мкг/мл *in vitro* привела к росту экспрессии ими рецептора IL-18 (IL-18R) и IL-1 β -превращающего фермен-



Семенник крысы Вистар. Поперечные срезы СК. По вертикали: левый ряд – контроль, средний ряд – ЛПС, правый ряд – ЛПС + ОД. По горизонтали: верхний ряд – окраска гематоксилином и эозином; средний ряд – окраска серебром; нижний ряд – иммуногистохимическое окрашивание с поликлональными антителами anti-Insulin Receptor (коричневое окрашивание); докраска ядер гематоксилином (голубое окрашивание); ув. $\times 400$

Wistar rat testis. Cross-sections of the seminiferous tubule. Vertically: left row – control, middle row – LPS, right row – LPS + OD. Horizontal: top row – hematoxylin and eosin staining; middle row – silver painted; bottom row – immunohistochemical staining with polyclonal anti-Insulin Receptor antibodies (brown staining); counterstaining of nuclei with hematoxylin (blue staining); magnification $\times 400$

Уровень тестостерона в сыворотке крови и морфометрические параметры семенных канальцев крыс Вистар разных экспериментальных групп ($M \pm m$)

Serum testosterone levels and morphometric parameters of seminiferous tubules of Wistar rats ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	ЛПС	ЛПС + ОД	p_{KW}
Содержание тестостерона, нмоль/л	$19,5 \pm 7,5$	$8,4 \pm 5,3$	$14,3 \pm 6,7$	$> 0,05$
Диаметр СК, мкм	$228,4 \pm 2,3$	$225,3 \pm 2,0$	$231,8 \pm 1,3$ $p_{MW} = 0,002^{\#}$	0,003
Высота эпителия СК, мкм	$67,2 \pm 0,9$	$57,2 \pm 0,7$ $p_{MW} < 0,001^*$	$59,1 \pm 0,7$ $p_{MW} < 0,001^*$	0,003
$S_{спл}/S_{ск}$	$0,249 \pm 0,005$	$0,247 \pm 0,004$	$0,250 \pm 0,006$	$> 0,05$
$N_{спл}/S_{ск}, \text{ед/мкм}^2, 10^{-3}$	$1,426 \pm 0,042$	$1,106 \pm 0,046$ $p_{MW} < 0,001^*$	$1,291 \pm 0,032$ $p_{MW} = 0,003^{\#}$	0,005
$N_{спл}/S_{ск}, \text{ед/мкм}^2, 10^{-3}$	$1,546 \pm 0,048$	$1,135 \pm 0,047$ $p_{MW} < 0,001^*$	$1,301 \pm 0,030$ $p_{MW} = 0,025^*$ $p_{MW} = 0,013^{\#}$	0,005
$N_{спл}/N_{спг}$	$0,933 \pm 0,020$	$0,980 \pm 0,016$	$0,996 \pm 0,016$ $p_{MW} = 0,015^*$	0,005
$N_{кпл}/S_{стр}, \text{ед/мкм}^2, 10^{-2}$	$0,716 \pm 0,047$	$0,612 \pm 0,045$	$0,638 \pm 0,033$	$> 0,05$
$S_{стр}/S_{срез}, \%$	$9,4 \pm 0,5$	$10,0 \pm 0,6$	$8,3 \pm 0,6$	$> 0,05$
Экспрессия рецепторов инсулина, %	$8,8 \pm 1,1$	$17,4 \pm 1,8$ $p_{MW} < 0,001^*$	$8,3 \pm 0,94$	0,005

Примечание. p_{KW} , p_{MW} – уровень статистической значимости по тесту Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни соответственно; * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля; # – отличие от величины соответствующего показателя группы ЛПС.

та (ICE) и, как следствие, увеличению пролиферации зародышевых сперматогенных клеток и высокой выживаемости клеток в конце культивирования (более 80 %) [16, 17]. Введение эндотоксина в высоких дозах (50 мкг/кг массы тела), напротив, сопровождалось уменьшением активности ключевых ферментов пентозофосфатного пути, анаэробного гликолиза, а также НАДН- и НАДФН-дегидрогеназ в цитоплазме сперматоцитов 1-го порядка СК (где протекает первое, длительное по времени, мейотическое деление). Это снижение, сохраняющееся в течение длительного периода после введения эндотоксина (с 10 до 60 сут), приводило к угнетению синтеза пентоз, необходимых для построения молекул нуклеотидов и нуклеиновых кислот, и нарушению процессов пролиферации [9]. Эти данные согласуются с нашими результатами для аналогичной дозы уже на третьи сутки после введения ЛПС.

При иммуногистохимическом окрашивании срезов семенников в группе ЛПС отмечали резкое увеличение экспрессии рецепторов к инсулину – в 1,98 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Известно, что семейство инсулиноподобных факторов роста (IGF), состоящее из инсулина и инсулиноподобных факторов роста I (IGF1) и II (IGF2), обеспечивает контроль как первичного определения пола и развития яичек, так и сперма-

тогенеза и стероидогенеза [18]. Белки-субстраты инсулинового рецептора (IRS) являются ключевыми медиаторами передачи сигналов инсулина и инсулиноподобного фактора роста (IGF) [19]. Уже в 90-х годах прошлого столетия установлено, что IGF-I является потенциальным паракринным/аутокринным регулятором внутри сперматогенного компартмента, а его рецепторы обнаружены в большей степени в СК, обогащенных клетками Сертоли, в сперматогониях и первичных сперматоцитах [20]. Современные данные подтверждают, что инсулин не регулирует уровень глюкозы в интерстиции семенников в отличие от канальцев [21], поэтому выявленное в нашем исследовании увеличение экспрессии рецепторов инсулина в семенниках можно отнести к компенсаторной реакции сниженной популяции сперматоцитов на эндотоксин. Введение ОД возвращало величину этого показателя к значениям у контрольных животных.

У животных группы 3 (ЛПС + ОД) сохранялась относительная неравномерность высоты сперматогенного эпителия в отдельных извитых канальцах, но по сравнению с группой 2 наблюдалась тенденция восстановления СЭ с увеличением диаметра СК и высоты СЭ (на 2,9 %, $p = 0,002$ и 3,3 % соответственно). Численная плотность сперматоцитов и сперматогоний оставалась мень-

ше контрольных значений, но увеличилась в сравнении с величинами аналогичных показателей у крыс группы с введением ЛПС (на 16,8 и 14,6 %, $p = 0,003$ и $p = 0,013$ соответственно). Следует отметить рост величины отношения числа сперматозоидов к количеству сперматогоний (на 6,8 %, $p = 0,015$) по сравнению с контрольной группой, что указывает на повышение активности процессов сперматогенеза. Сохранился умеренный отек межканальцевого интерстиция и умеренный лимфостаз, но достоверного изменения соотношения стромы и паренхимы не регистрировали. Численная плотность клеток Лейдига сохранялась сниженной по сравнению с контрольными значениями, однако повышалась по сравнению с группой 2 на 4 % одновременно с увеличением уровня тестостерона в 1,7 раза (у трех из пяти животных он варьировал от 12,7 до 37,3 нмоль/л).

Следовательно, полученные результаты позволяют предполагать, что введение ОД после токсического воздействия улучшает как секреторную (о чем свидетельствует повышение содержания тестостерона), так и экскреторную функцию семенников, на что указывает повышение отношения числа сперматозоидов к количеству сперматогоний.

Полученные нами результаты согласуются с данными клинического исследования [22], в котором показано, что использование фармацевтической композиции с ОД в виде ректальных свечей при восстановлении мужчин с хроническим простатитом, ассоциированным с вторичным бесплодием, снижает количество лейкоцитов и улучшает параметры эякулята, как его общие свойства, так и основные характеристики сперматозоидов, включая повышение их концентрации и количества в эякуляте. Анализ результатов исследований свойств ОД на экспериментальных моделях и в клинических исследованиях позволил авторам работы [23] предложить в качестве механизма действия ОД, направленного на восстановление сперматогенеза при инфекционно-воспалительных процессах, активацию макрофагов в целом и тестикулярных макрофагов в частности с усилением процессов их динамической поляризации, изменением фенотипа и функциональной активности, поскольку хорошо известно, что тестикулярные макрофаги являются важным звеном в процессе сперматогенеза.

Заключение

Однократное введение ОД после острого воздействия эндотоксином ЛПС *E. coli* инициирует начало восстановления гистологической структуры сперматогенного эпителия СК.

Список литературы

1. Tirpák F., Greifová H., Lukáč N., Stawarz R., Massányi P. Exogenous factors affecting the functional integrity of male reproduction. *Life (Basel)*. 2021;11(3):213. doi: 10.3390/life11030213
2. Литвинова Н.А., Лесников А.И., Толочко Т.А., Шмелев А.А. Эндогенные и экзогенные факторы, влияющие на мужскую фертильность. *Фундам. и клин. мед.* 2021;6(2):124–135. doi: 10.23946/2500-0764-2021-6-2-124-135
3. Pizzol D., Foresta C., Garolla A., Demurtas J., Trott M., Bertoldo A., Smith L. Pollutants and sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2021;28(4):4095–4103. doi: 10.1007/s11356-020-11589-z
4. Демьяшкин Г.А., Корякин С.Н., Вадюхин М.А., Щекин В.И. Морфологическая характеристика семенников в условиях коррекции гипосперматогенеза (экспериментальное исследование). *Крым. ж. эксперим. и клин. мед.* 2021;11(2):6–10. doi: 10.37279/2224-6444-2021-11-2-6-10
5. Логинов П.В., Николаев А.А. Коррекция сперматогенеза в условиях воздействия микроволнового излучения КВЧ-диапазона. *Фундам. исслед.* 2015;(2-14):3085–3090.
6. Запривода Л.П., Остапенко О.В., Яценко В.П. Сравнительная характеристика морфологических методов оценки гонадотоксичного эффекта факторов окружающей среды. *Математические исследования в естественных науках*. 2015;(12):171–179.
7. Камилов Ф.Х., Галимов Ш.Н., Аглетдинов Э.Ф., Галимова Э.Ф., Хабиров Р.Э. Гормонально-метаболические нарушения репродуктивной функции в условиях отравления хлорорганическими соединениями. *Мед. вестн. Башкортостана*. 2007;2(3-4):42–46.
8. Боровская Т.Г., Дыгай А.М., Жданов В.В., Румпель О.А., Пахомова А.В., Перова А.В., Зюзьков Г.Н., Гольдберг В.Е. Способ коррекции нарушений сперматогенеза, вызванных цитостатическим воздействием. Пат. 2406527 РФ, опубл. 20.12.2010.
9. Поплавская Е.А., Лис Р.Е. Влияние бактериального липополисахарида *Escherichia coli*, введенного самцам крыс, на активность некоторых ферментов в цитоплазме сперматозоидов первого порядка. *Вестн. ВГМУ*. 2013;12(4):50–56.
10. Гюлазян Н.М., Белая О.Ф., Малов В.А., Пак С.Г., Волчкова Е.В. Липополисахариды/эндотоксины грамотрицательных бактерий: роль в развитии интоксикации. *Эпидемиол. и инфекц. болезни*. 2014;(2):11–16.
11. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Окислительный стресс и мужское бесплодие взаимосвязанные пандемии XXI в. Современные фармакотерапевтические возможности патогенетической коррекции нарушений сперматогенеза препаратами L-карнитина/ацетил-L-карнитина. *Эффектив. фармакотерапия*. 2017;(22):6–19.

12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Малявская С.И. Оролях витамина Д в профилактике и терапии мужского бесплодия. *Качественная клиническая практика*. 2017;(3):61–71.

13. Шкурупий В.А., Копылов А.Н., Троицкий А.В. Способ получения окисленного декстрана. Пат. 2618341 РФ; опубл. 03.05.2017.

14. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. М.: Изд-во РАМН, 2007. 536 с.

15. Ernst C., Eling N., Martinez-Jimenez C.P., Marioni J.C., Odom D.T. Staged developmental mapping and X chromosome transcriptional dynamics during mouse spermatogenesis. *Nat. Commun.* 2019;10(1):1–20. doi: 10.1038/s41467-019-09182-1

16. Caroff M., Novikov A. Lipopolysaccharides: structure, function and bacterial identifications. *OCL (Oilseeds and fats, crops and lipids)*. 2020;27(31):1–10. doi: 10.1051/ocl/2020025

17. AbuElhija M., Lunenfeld E., Eldar-Geva T., Huleihel M. Lipopolysaccharide increased the expression levels of IL-18, ICE and IL-18 R in murine leydig cells. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008;60(2):151–159. doi: 10.1111/j.1600-0897.2008.00607.x

18. Griffeth R.J., Bianda V., Nef S. The emerging role of insulin-like growth factors in testis development and function. *Basic Clin. Androl.* 2014;24(12). doi: 10.1186/2051-4190-24-12

19. Griffeth R.J., Carretero J., Burks D.J. Insulin receptor substrate 2 is required for testicular development. *PLoS One*. 2013;31;8(5):e62103. doi: 10.1371/journal.pone.0062103

20. Gac F.L., Loir M., le Bail P.Y., Ollitrault M. Insulin-like growth factor (IGF-I) mRNA and IGF-I receptor in trout testis and in isolated spermatogenic and Sertoli cells. *Mol. Reprod. Dev.* 1996;44(1):23–35. doi: 10.1002/(SICI)1098-2795(199605)44:1<23::AID-MRD3>3.0.CO;2-V

21. Pelletier R.M., Layeghkhavidaki H., Vitale M.L. Glucose, insulin, insulin receptor subunits α and β in normal and spontaneously diabetic and obese *ob/ob* and *db/db* infertile mouse testis and hypophysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2020;18(1):25. doi: 10.1186/s12958-020-00583-2

22. Новикова Е.Г., Троицкий А.В., Селятицкая В.Г., Ука Г.У., Нотов К.Г., Титяев И.И., Тихонов И.В. Динамика показателей спермограммы мужчин с хроническим простатитом, ассоциированным с вторичным бесплодием на фоне применения свечей андроксеперт SV1. *Урология*. 2022;(2):59–65. doi: 10.18565/urology.2022.2.59-65

23. Novikova E.G., Troitsky A.V., Bystrova T.N., Churina E.H., Urazova O.I. Pathophysiological mechanisms of the therapeutic effectiveness of oxidized dextran in violations of spermatogenesis of infectious and inflammatory genesis. *Acta Scientific Medical Sciences*. 2024;8(6). doi: 10.31080/ASMS.2024.08.1834

References

1. Tirpák F., Greifová H., Lukáč N., Stawarz R., Massányi P. Exogenous factors affecting the functional integrity of male reproduction. *Life (Basel)*. 2021;11(3):213. doi: 10.3390/life11030213

2. Litvinova N.A., Lesnikov A.I., Tolochko T.A., Shmelev A.A. Factors affecting male fertility: a review. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(2):124–135. [In Russian]. doi: 10.23946/2500-0764-2021-6-2-124-135

3. Pizzol D., Foresta C., Garolla A., Demurtas J., Trott M., Bertoldo A., Smith L. Pollutants and sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2021;28(4):4095–4103. doi: 10.1007/s11356-020-11589-z

4. Demyashkin G.A., Koryakin S.N., Vadyukhin M.A., Shchekin V.I. Morphological characteristics of the testis under conditions of correction of hypospermatogenesis (experimental research). *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny = Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2021;11(2):6–10. [In Russian]. doi: 10.37279/2224-6444-2021-11-2-6-10

5. Loginov P.V., Nikolaev A.A. Spermatogenesis correction under conditions of EHF microwave radiation exposure. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. [In Russian]. 2015;(2-14):3085–3090.

6. Zaprivoda L.P., Ostapenko O.V., Yatsenko V.P. Comparative characteristics of morphological methods for assessing the gonadotoxic effect of environmental factors. *Matematicheskiye issledovaniya v yestestvennykh naukakh = Mathematical Research in Natural Sciences*. 2015;(12):171–179. [In Russian].

7. Kamilov F.Kh., Galimov Sh.N., Agletdinov E.F., Galimova E.F., Khabirov R.E. The hormonal and metabolic disorders of he-rat's reproductive system induced by chlorinated organic substances. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Herald of Bashkortostan*. 2007;2(3-4):42–46. [In Russian].

8. Borovskaya T.G., Dygai A.M., Zhdanov V.V., Rumpel O.A., Pakhomova A.V., Perova A.V., Zyuzkov G.N., Goldberg V.E. Method for correction of spermatogenesis disorders caused by cytostatic action. Pat. 2406527 RF, publ. 20.12.2010. [In Russian].

9. Poplavskaya E.A., Lis R.E. The effect of bacterial lipopolysaccharide *Escherichia coli* administered to male rats on the activity of some enzymes in the cytoplasm of first-order spermatocytes. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2013;12(4):50–56. [In Russian].

10. Gyulazyan N.M., Belaya O.F., Malov V.A., Pak S.G., Volchkova E.V. Lipopolysaccharides/endotoxins of gram-negative bacteria: role in the development of intoxication. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*. 2014;(2):11–16. [In Russian].

11. Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. Oxidative stress and male infertility – XXI-century inter-related pandemics. Current pharmacotherapeutic opportunities of pathogenetic correction of spermatogenesis disorders with L-carnitine/acetyl-L-carnitine. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2017;(22):6–19. [In Russian].
12. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Malyavskaya S. The roles of vitamin D in the prevention and the therapy of male infertility. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Quality Clinical Practice*. 2017;(3):61–71. [In Russian].
13. Shkurupy V.A., Kopylov A.N., Troitskiy A.V. Method for producing oxidized dextran. Patent 2618341 RF; published 03.05.2017. [In Russian].
14. Shkurupy V.A. Tuberculous granulomatosis. Cytophysiology and address therapy. Moscow: RAMS Publishing House, 2007. 536 p. [In Russian].
15. Ernst C., Eling N., Martinez-Jimenez C.P., Marioni J.C., Odom D.T. Staged developmental mapping and X chromosome transcriptional dynamics during mouse spermatogenesis. *Nat. Commun.* 2019;10(1):1–20. doi: 10.1038/s41467-019-09182-1
16. Caroff M., Novikov A. Lipopolysaccharides: structure, function and bacterial identifications. *OCL (Oilseeds and fats, crops and lipids)*. 2020;27(31):1–10. doi: 10.1051/ocl/2020025
17. AbuElhija M., Lunenfeld E., Eldar-Geva T., Huleihel M. Lipopolysaccharide increased the expression levels of IL-18, ICE and IL-18 R in murine leydig cells. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008;60(2):151–159. doi: 10.1111/j.1600-0897.2008.00607.x
18. Griffeth R.J., Bianda V., Nef S. The emerging role of insulin-like growth factors in testis development and function. *Basic Clin. Androl.* 2014;24(12). doi: 10.1186/2051-4190-24-12
19. Griffeth R.J., Carretero J., Burks D.J. Insulin receptor substrate 2 is required for testicular development. *PLoS One*. 2013;31;8(5):e62103. doi: 10.1371/journal.pone.0062103
20. Gac F.L., Loir M., le Bail P.Y., Ollitrault M. Insulin-like growth factor (IGF-I) mRNA and IGF-I receptor in trout testis and in isolated spermatogenic and Sertoli cells. *Mol. Reprod. Dev.* 1996;44(1):23–35. doi: 10.1002/(SICI)1098-2795(199605)44:1<23::AID-MRD3>3.0.CO;2-V
21. Pelletier R.M., Layeghkhavidaki H., Vitale M.L. Glucose, insulin, insulin receptor subunits α and β in normal and spontaneously diabetic and obese *ob/ob* and *db/db* infertile mouse testis and hypophysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2020;18(1):25. doi: 10.1186/s12958-020-00583-2
22. Novikova E.G., Troitsky A.V., Selyatitskaya V.G., Ukah G.U., Notov K.G., Tityaev I.I., Tikhonov I.V. Dynamics of sperm indicators in men with chronic prostatitis associated with secondary infertility based on the use of Androexpert Sv1 suppositories. *Urologiya = Urology*. 2022;(2):59–65. [In Russian]. doi: 10.18565/urology.2022.2.59-65
23. Novikova E.G., Troitsky A.V., Bystrova T.N., Churina E.H., Urazova O.I. Pathophysiological mechanisms of the therapeutic effectiveness of oxidized dextrane in violations of spermatogenesis of infectious and inflammatory genesis. *Acta Scientific Medical Sciences*. 2024;8(6). doi: 10.31080/ASMS.2024.08.1834

Сведения об авторах:

Молодых Ольга Павловна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-1001-3310, e-mail: opmolodykh@frcftm.ru
Синявская Анна Максимовна, к.м.н., e-mail: an.sadykova@yandex.ru
Троицкий Александр Васильевич, к.м.н., ORCID: 0000-0001-9407-5377, e-mail: pharm2008@yandex.ru
Пальчикова Наталья Александровна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-3093-0749, e-mail: napalchikova@frcftm.ru
Кузьминова Ольга Ивановна, к.м.н., e-mail: oikuzminova@frcftm.ru
Деулин Илья Юрьевич, ORCID: 0000-0001-9470-4153, e-mail: diy@frcftm.ru
Селятицкая Вера Георгиевна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: vgselyatitskaya@frcftm.ru

Information about the authors:

Olga P. Molodykh, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1001-3310, e-mail: opmolodykh@frcftm.ru
Anna M. Sinyavskaya, candidate of medical sciences, e-mail: an.sadykova@yandex.ru
Alexandr V. Troitskiy, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9407-5377, e-mail: pharm2008@yandex.ru
Natalya A. Palchikova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-3093-0749, e-mail: napalchikova@frcftm.ru
Olga I. Kuzminova, candidate of medical sciences, e-mail: oikuzminova@frcftm.ru
Ilia Yu. Deulin, ORCID: 0000-0001-9470-4153, e-mail: diy@frcftm.ru
Vera G. Selyatitskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: vgselyatitskaya@frcftm.ru

Поступила в редакцию 11.10.2024
Принята к публикации 09.11.2024

Received 11.10.2024
Accepted 09.11.2024