

УДК 616.697-092.9-546.48

**В.М. Лісовий, І.М. Антонян\***

*Харківський національний медичний університет*

*\*Харківська медична академія післядипломної освіти*

### **ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ КОПУЛЯТИВНОЇ ПОВЕДІНКИ САМЦІВ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОГОНАДИЗМОМ ПІД ВПЛИВОМ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ**

У групах тварин з моделлю гіпогонадізму проведена порівняльна оцінка результатів двобічного інтратестикулярного введення клітин стромы кісткового мозку (КСКМ) в кількості 80 000, 100 000 і 200 000. Показано, що двобічне інтратестикулярне введення КСКМ призводить до позитивних змін у копулятивній поведінці самців щурів з експериментальним андрогенним дефіцитом. Найбільш ефективною виявилась терапевтична доза у 200 000 КСКМ. Однобічне інтратестикулярне введення тваринам КСКМ в різних кількостях (80 000, 100 000 та 200 000) не привело до суттєвих позитивних змін показників копулятивної поведінки тварин. Зроблено висновок, що зміна кількості і методу введення тваринам КСКМ приведе до позитивних результатів копулятивної поведінки експериментальних тварин.

**Ключові слова:** *віковий андрогенний дефіцит, замісна гормональна терапія, копулятивні розлади, клітинна терапія.*

Безплідні шлюби є однією з найбільших соціальних проблем не тільки в Україні, але й в інших розвинених країнах. Кількість таких шлюбів коливається від 8 до 29 % [1]. Слід зауважити, що близько половини таких шлюбів залежить від чоловічої складової [1, 2].

Багато досліджень свідчать про те, що все частіше причиною безпліддя є вторинний андрогенний дефіцит (ВАД), який раніше зустрічався у чоловіків похилого віку. Але зараз вік таких пацієнтів значно помолодшав – 40 років і менше [3, 4]. Причина виникнення ВАД залежить від багатьох факторів: від суто генетичних до екзогенних і соціальних [5]. Однак результат єдиний і полягає в порушенні роботи статевих залоз чоловіка.

Причиною ВАД є низький рівень тестостерону – головного чоловічого гормону. Низький рівень цього гормону в чоловічому організмі призводить не тільки до порушення сперматогенезу, але й до виникнення інших медико-соціальних проблем (прогресуюче збільшення маси тіла, зниження лібідо, імпотенція, збільшення пітливості, зниження активності, уваги тощо).

Зазвичай зниження рівня тестостерону в організмі коригують за допомогою гормонозаміщуючої терапії [6–8]. Це ефективний метод, але він має досить суттєві недоліки. Така терапія потребує, по-перше, постійного застосування препаратів, що складає деякі незручності для пацієнта, по-друге, фінансових витрат від хворого. Крім того, при постійному застосуванні гормонів має проводитись постійний моніторинг за станом пацієнта, а головне за можливістю виникнення злоякісних новоутворень. Це, у свою чергу, потребує негайного припинення терапії [9, 10]. Тому виникає потреба в пошуках альтернативних методів лікування ВАД. Останнім часом багато науковців віддають перевагу методам тканинної та клітинної терапії [11, 12].

Метою експерименту було дослідження ефективності застосування клітини стромы кісткового мозку (КСКМ) на моделі ВАД у самців щурів, у тому числі за показниками копулятивної поведінки [13, 14].

**Матеріал і методи.** Експериментальна модель ВАД створювалась за допомогою CdCl<sub>2</sub> [15, 16], доза токсину була підібрана раніше

© В.М. Лісовий, І.М. Антонян, 2013

експериментальним шляхом. Щурів було поділено на п'ять груп: 1-ша – інтактні (ІГ); 2-га – з експериментальною патологією (ЕП); 3, 4 та 5-та – групи тварин, яким виконано двобічне інтратестикулярне введення КСКМ в кількості 80 000, 100 000, 200 000 клітин відповідно.

Ефективність застосування різних доз КСКМ вивчали за такими показниками копулятивної поведінки тварин: кількість садок (КС), виконаних самцем до першої еякуляції; кількість інтромісій (садка, що закінчується інтроекцією пеніса у піхву, КІ), виконаних самцем до першої еякуляції; латентний період еякуляції (ЛПЕ) – період часу від першої інтромісії до першої еякуляції. За цими показниками розраховували копулятивну ефективність (КЕ) і міжкопулятивний інтервал (МКІ). Культуру стовбурових клітин отримували згідно з методикою [17].

**Результати та їх обговорення.** Введення  $CdCl_2$  тваринам групи ЕП призвело до значного погіршення копулятивної поведінки тварин. КС підвищилась на 225,9 %, КІ – на 52,3 %, ЛПЕ –

на 16,4 %, КЕ знизилась на 22,2 %, МКІ, у свою чергу, знизився на 20,5 % (рис. 1–5).

Двобічне інтратестикулярне введення КСКМ в кількості 80 000 клітин привело до незначного покращення показників копулятивної поведінки тварин: КС знизилась у порівнянні з групою ЕП на 7,5 %, КІ – на 21,6 %, ЛПЕ знизився на 10,1 %, КЕ знизилась на 3,9 %, МКІ підвищився на 3,5 %. У порівнянні з ІГ отримано такі результати: КС виявилась більше на 218,5 %, КІ – на 30,7 %, ЛПЕ – більшим на 6,3 %, КЕ виявилась нижчою на 26,1 %, МКІ – на 17,0 %.

Введення щурам клітин в кількості 100 000 в кожне яечко привело до наступних змін. У порівнянні з групою ЕП КС знизилась на 92,6 %, КІ – на 45,5 %, ЛПЕ – на 28,5 %, КЕ майже не відрізнялась від такої у щурів групи ЕП, МКІ підвищився на 3,5 %. При порівнянні зі щурами інтактною групи КС виявилась більшою на 133,3 %, КІ – на 6,8 %, ЛПЕ – меншим на 12,1 %, КЕ – меншою на 21,8 %, МКІ – меншим на 17,0 %.

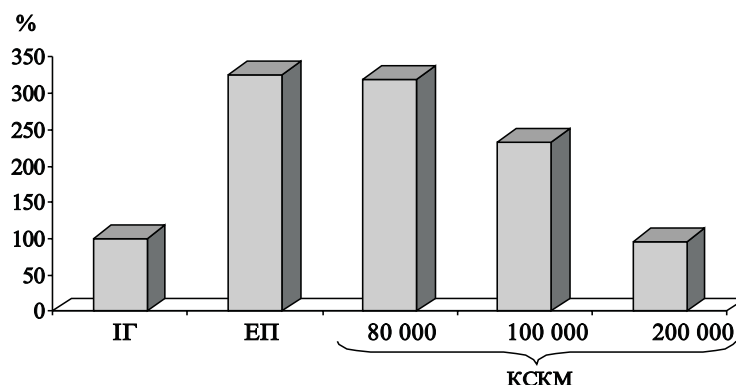


Рис. 1. Зміни кількості садок після двобічного інтратестикулярного введення різних доз КСКМ на тлі ураження тварин  $CdCl_2$

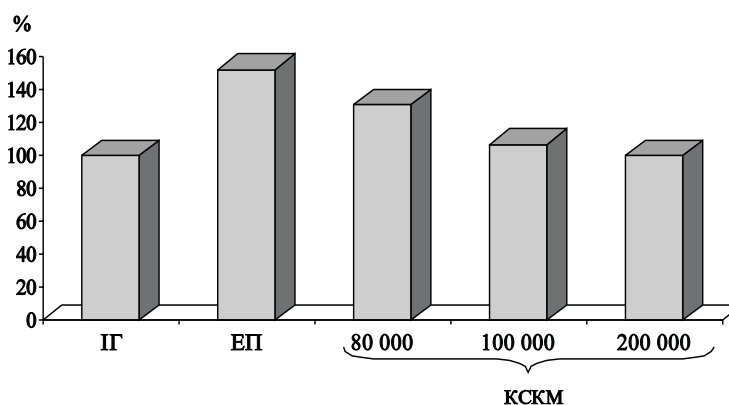


Рис. 2. Зміни кількості інтромісій після двобічного інтратестикулярного введення різних доз КСКМ на тлі ураження тварин  $CdCl_2$

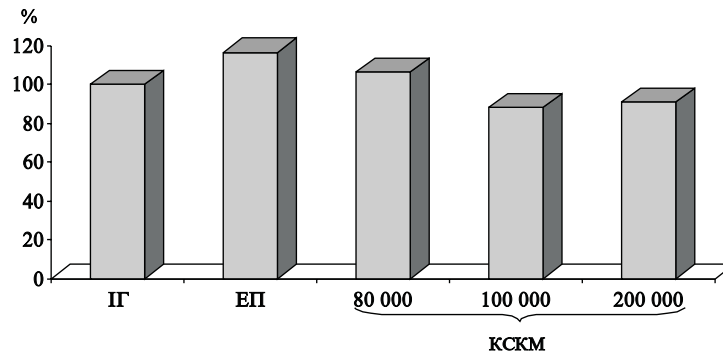


Рис. 3. Зміни латентного періоду еякуляції після двобічного інтратестикулярного введення різних доз КСКМ на тлі ураження тварин  $\text{CdCl}_2$

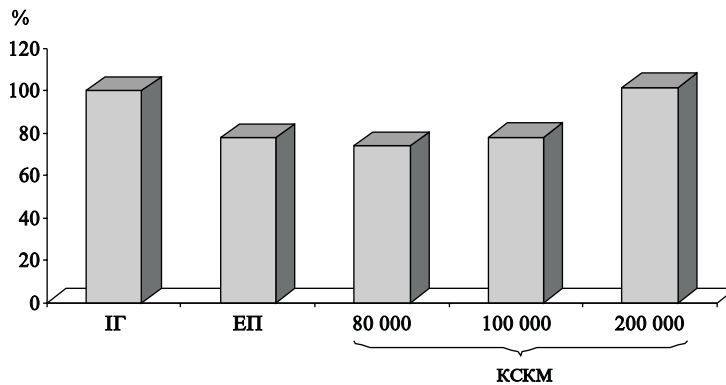


Рис. 4. Зміни копулятивної ефективності після двобічного інтратестикулярного введення КСКМ на тлі ураження тварин  $\text{CdCl}_2$

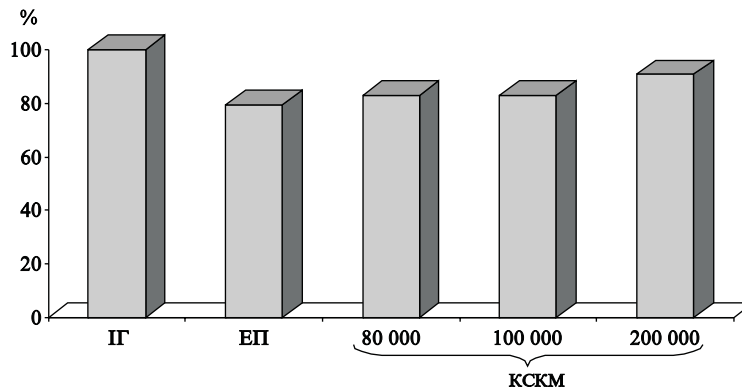


Рис. 5. Зміни міжкопулятивного періоду після двобічного інтратестикулярного введення різних доз КСКМ на тлі ураження тварин  $\text{CdCl}_2$

Двобічне інтратестикулярне введення КСКМ у найбільшій кількості – 200 000 клітин, привело до таких результатів: у порівнянні з групою EP КС знизилась на 229,6 %, KI – на 52,3 %, ЛПЕ – на 25,7 %, KE підвищилась на 23,6 %, МКІ – на 10,5 %. У порівнянні з інтактною групою КС відрізнялась на 3,7 %, KI – не відрізнялась; ЛПЕ виявився нижчим

на 9,3 %, KE – більшою лише на 1,4 %, КМІ – нижчим на 9,1 %.

Таким чином, двобічне інтратестикулярне введення КСКМ приводить до позитивних змін у копулятивній поведінці самців щурів з експериментальним андрогенним дефіцитом. Найбільш ефективною виявилась терапевтична доза у 200 000 КСКМ.

### Висновки

1. Введення тваринам  $CdCl_2$  призводить до значного погіршення показників копулятивної поведінки самців шурів.

2. Введення тваринам клітин строми кісткового мозку в кількості 80 000 на тлі ураження токсином приводить до покращення показників копулятивної поведінки: зниження кількості садок, кількості інтромісій, латентного періоду еякуляції та міжкопулятивного інтервалу в

порівнянні з аналогічними показниками групи експериментальної патології. Застосування клітин в кількості 100 000 дало більш суттєвий результат щодо змін наведених показників, а також копулятивної ефективності у порівнянні з групою експериментальної патології. Введення тваринам клітин строми кісткового мозку в кількості 200 000 привело до найбільш суттєвого покращення усіх показників копулятивної поведінки самців шурів.

### Список літератури

1. Нікітін О.Д. Соціально-медичні аспекти безплідного шлюбу / О.Д. Нікітін // Вісник Вінницьк. нац. мед. ун-ту. – 2009. – № 13, Т. 2. – С. 576–581.
2. Бойко М.І. Екскреторно-токсична форма непліддя у чоловіків: роль глутатіонової антиоксидантної системи в біологічній повноцінності сперматозоїдів / М.І. Бойко, Д.З. Воробець // Клін. та експерим. патологія. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 110–114.
3. Анамнестично-соціальні аспекти розвитку обтураційного чоловічого безпліддя // В.М. Лісовий, М.Л. Панасовський, І.А. Гарагатий [та ін.] / Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – № 3–4. – С. 106–110.
4. Tung D.S. Androgen deficiency in men / D.S. Tung, G.R. Cunningham // Endocrinologist. – 2007; March/April. – Vol. 17. – Issue 2. – P. 101–115.
5. Значимість «атипичних» інфекцій, передаючихся половим путем в етиопатогенезі хронічного простатита / Д.Н. Величо, А.А. Еркович, Д.Д.Цыренодоржиев [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2008. – № 1. – С. 17–22.
6. Чоловіча неплідність. Патогенетичне обґрунтування лікування: метод. рекомендації / Ін-т урології АМН України. Укр. центр наук.-мед. інформації та патент.-ліценз. роботи / уклад. І.І. Горпинченко, Ф.І. Костев, К.Р. Нуріманов, Р.Б. Чистяков. – К., 2006. – 16 с.
7. Diagnosis and treatment of erectile dysfunction / A. Tsertsvadze, F. Yazdi, A. H. Fink [et al.] // Evidence Report/Technology Assessment, № 171. – Ottawa, Canada: University of Ottawa Evidence-based Practice Center, 2009. – 230 p.
8. Shabsigh R. The use of testosterone preparations for erectile dysfunction / R. Shabsigh // Aging Male. – 2004. – Vol. 7. – P. 312–318.
9. Cost-effectiveness of fracture prevention in men who receive androgen deprivation therapy for localized prostate cancer / K. Ito, E.B. Elkin, M. Girotra, M.J. Morris // Annals of Internal Medicine. – 2010. – Vol. 152, № 10. – P. 621–629.
10. Rhoden E.L. Medical progress: Risks of testosterone replacement therapy and recommendations for monitoring / E.L. Rhoden, A. Morgentaler // NEJM. – 2004. – Vol. 350. – P. 482–492.
11. Мірошников Я.О. Оцінка клінічної ефективності застосування гемопоетичних прогеніторних клітин при секреторній формі чоловічої безплідності / Я.О. Мірошников // Вісник СумДУ. Серія Медицина, – 2011. – № 1. – С. 115–120.
12. Чадаев В.Е. Модельный объект для определения возможности трансплантации криоконсервированной тестикулярной ткани в терапии человека / В.Е. Чадаев, И.В. Добрунова, К.А. Горьцев // Вісн. пробл. біології і медицини. – 2007. – № 3. – С. 24–27.
13. Мірошников Я.О. Трансплантація пуповинної крові у лікуванні порушень сперматогенезу при чоловічому безплідді / Я.О. Мірошников // Мед. психологія. – 2010. – № 4. – С. 91–93.
14. Охоботов Д.А. Влияние культур, обогащенных стволовыми клетками, на сперматогенез при экспериментальном двухстороннем крипторхизме : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40 / Д.А. Охоботов. – М., 2008. – 36 с.
15. Ермишкин А.В. Фармакобиохимическая коррекция нарушений сперматогенеза при интоксикации хлоридом кадмия в эксперименте : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.04 / А.В. Ермишкин. – Рязань, 2004. – 22 с.

16. Котельников А.В. Сезонные и половые особенности ТБК-реактантов в гонадах белых крыс в условиях кадмиевой интоксикации / А.В. Котельников, С.В. Котельникова // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 6. – С. 6.

17. Технології виділення клітин стромы кісткового мозку людини, розмноження *in vitro* та індукції в нервові клітини та остеобласти : метод, рекомендації / О.А. Щегельська, Ю.Ю. Микулинський, О.А. Омельченко [та ін.] – Харків: ХМАПО, 2004. – С. 7–10.

*В.Н. Лесовой, И.М. Антоян*

**ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОПУЛЯТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ САМЦОВ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ**

В группах животных с моделью гипогонадизма проведена сравнительная оценка результатов двустороннего интратестикулярного введения клеток стромы костного мозга (КСКМ) в количестве 80 000, 100 000 и 200 000. Показано, что двустороннее интратестикулярное введение КСКМ приводит к позитивным изменениям в копулятивном поведении самцов крыс с экспериментальным андрогенным дефицитом. Наиболее эффективной оказалась терапевтическая доза 200 000 КСКМ. Одностороннее интратестикулярное введение животным КСКМ в разных количествах (80 000, 100 000 и 200 000) не привело к существенным позитивным изменениям показателей копулятивного поведения животных. Сделан вывод, что изменения количества и метода введения животным КСКМ приведёт к положительным результатам копулятивного поведения экспериментальных животных.

**Ключевые слова:** *возрастной андрогенный дефицит, заместительная гормональная терапия, копулятивные расстройства, клеточная терапия.*

*V.N. Lesovoy, I.M. Antonyan*

**CHANGES IN COPULATORY BEHAVIOR OF EXPERIMENTAL HYPOGONADAL MALE RATS EXPOSED TO CELL THERAPY**

The results of bilateral the bone marrow of stroma cell (BMSCs) intratesticular administration of 80 000, 100 000 and 200 000 cells in the animal groups of hypogonadism model were subjected to a comparative evaluation. The bilateral intratesticular injection of BMSCs causes positive changes in copulatory behavior of male rats with experimental androgen deficiency. The most effective dose was proved to be a therapeutic dose of 200 000 BMSCs. Unilateral intratesticular injection of BMSCs in varying dosages (80 000, 100 000 and 200 000) did not cause any significant positive changes in the animals' copulatory behavior. Changes in dosage and the way of administration of BMSCs may cause positive results in copulatory behavior of experimental animals.

**Key words:** *age-related androgen deficiency, hormone replacement therapy, copulatory disorders, cell therapy.*

*Поступила 25.04.13*