

Г. М. Шаяхметова

## Етанол-індукована перебудова метаболізму: наслідки для репродуктивної функції

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України», м. Київ

*Ключові слова: етанол, сім'яники,  
епідидиміси, метаболізм*

Добре відомо, що надмірне споживання алкоголю веде до порушень основних метаболічних шляхів [1]. Етанол метаболізується, в основному, за двома шляхами – окиснювальним (який має місце, головним чином, у печінці) і не окиснювальним (який реалізується, в основному, у позапечінкових тканинах) [2]. Головним шляхом метаболізму етанолу є окиснення цитозольною алкогольдегідрогеназою (АДГ). У результаті утворюється токсичний і високореакційний ацетальдегід. Ця реакція супроводжується відновленням НАД<sup>+</sup> до НАДН. Завдяки цьому формується високо відновлене цитозольне середовище [2]. Проте ключову роль в окисненні етанолу в ацетальдегід відіграє система СYP, у тому числі ізоферменти СYP2E1, 1A2 і 3A4, а також каталаза [1, 2]. Причому, за умов хронічного споживання етанолу в його метаболізмі переважно беруть участь ізоферменти цитохрому P450. Метаболізм алкоголю за допомогою СYP2E1 призводить до генерації активних форм кисню (АФК), у тому числі гідроксietилу, супероксиданіону та гідроксильних радикалів. Для них характерне недовге існування, нестабільність і активна взаємодія з молекулами клітин [2]. Окиснення етанолу пероксисомальною каталазою вважається мінорним шляхом його метаболізму [2]. Ацетальдегід, що утворився в результаті окиснення спирту, швидко метаболізується, головним чином, за допомогою мітохондріальної альдегіддегідрогенази (ALDH2) в ацетат і НАДН. Мітохондріальний НАДН використовується в електрон-транспортному ланцюзі [2].

Не окиснювальний метаболізм етанолу є незначним і призводить до утворення етилових ефірів жирних кислот і фосфатидил-етанолу. Ці метаболіти, як відомо, мають середній період напіврозпаду і тенденцію до накопичення в печінці, порушуючи сигнальні шляхи в клітинах [3]. Другий не окиснювальний шлях метаболізму вмикається за високих рівнів циркулюючого етанолу, і до нього залучена фосфоліпаза D, яка перетворює фосфатидилхолін на фосфатидну кислоту, а потім на фосфатидил-етанол [1]. Фосфатидил-етанол погано метаболізується та його вплив на клітини невідомий, проте, він може заважати утворенню фосфатидної кислоти та руйнувати клітинну сигналізацію [1].

З огляду на те, що нас цікавить перед усім біотрансформація алкоголю в гонадах, не можна ігнорувати існуючу специфіку метаболічних процесів, характерних тільки для цих органів та факторів, що впливають на кінцевий результат. Перш за все, це: а) висока залежність усіх обмінних процесів у цих органах від продукції та функціонування гормонів; б) вікові особливості біотрансформації; в) міжстатеві відмінності швидкості та характеру метаболічних процесів [4]. Вочевидь, несприятливі ефекти алкоголю на кожному з цих рівнів можуть одночасно викликати каскад порушень процесів біосинтезу та катаболізму білків, нуклеїнових кислот, ліпідів і вуглеводів [5, 6]. У свою чергу, особливості метаболізму в гонадах можуть впливати на біотрансформацію етанолу в цих органах [7, 8].

Як зазначено D. Wu та A. I. Cedersbaum, важко виділити основний механізм, що враховуватиме всі можливі впливи алкоголю на організм або навіть на один конкретний орган. Багато різних механізмів діють узгоджено,

відображаючи спектр реакцій організму на незліченну кількість прямих і непрямих дій етилового спирту. Одним з факторів, який був запропонований як такий, що відіграє центральну роль у розвитку викликаного алкоголем ушкодження клітин, є надмірне утворення вільних радикалів та окисний стрес. Це може бути результатом комбінованого погіршення антиоксидантного захисту та гіперпродукції АФК мітохондріальним ланцюгом перенесення електронів, етанол-індукованим СУР2Е1 і активованими фагоцитами [9].

Механізми, за допомогою яких окиснювальний стрес викликає етанол-індуковану гонадотоксичність, вивчаються екстенсивно з 1980-х років. Слід зазначити, що в сім'яниках генерація АФК може бути корисною або навіть необхідною в комплексному процесі проліферації та дозрівання чоловічих статевих клітин шляхом мейозу з диплоїдних сперматогоніїв до зрілих гаплоїдних сперматозоїдів. Навпаки, високі дози та/або недостатнє видалення АФК, що спричинене низкою механізмів, залучених до метаболізму етанолу, може бути дуже небезпечним, модифікуючи чутливі молекули сім'яників, у тому числі ДНК, ліпіди та білки [10].

Веручи до уваги, що тестикулярні мембрани багаті ненасиченими жирними кислотами, які є чутливими мішенями для окисного пошкодження, можна припустити, що ПОЛ бере участь у розвитку гонадальної дисфункції за хронічного споживання алкоголю [11]. Дійсно, на щурах, які споживали алкоголь протягом 50 днів, було показано зменшення вмісту поліенових кислот і компенсаторне збільшення насичених жирних кислот. Зниження вмісту поліненасичених жирних кислот супроводжувалося збільшенням формування дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду (МДА) у тестикулярних мітохондріях, а також зниженням вмісту відновленого глутатіону (GSH) [12]. Вичерпання тестикулярного пулу GSH спостерігали також у щурів, що хронічно споживали алкоголь (2,5 г 50 % етанолу/кг маси тіла внутрішньошлунково протягом 90 днів) [13]. У контексті захисту сім'яників від АФК, GSH віді-

грає ключову роль, і зниження його вмісту за умов надмірного споживання алкоголю може мати вирішальне значення для збереження про-/антиоксидантної рівноваги в гонадах [14]. Є повідомлення щодо зростання продуктів окиснення ліпідів і білків та зниження ферментативної антиоксидантної активності, а також вмісту ферментативних антиоксидантів [15]. У самців щурів, що вживали алкоголь у середній добовій дозі 4,05 г/кг (відповідає споживанню 41 г вина (10 % спирту) або 0,71 г віскі (40 % спирту) на людину масою 70 кг), було показано значне виснаження рівня тестикулярного GSH, білків, які містять SH групи, токоферолу та аскорбінової кислоти, а також збільшення концентрації МДА (індекс ПОЛ) і карбонільних білків (індекс окиснення білка) за одночасного зниження активності глутатіонпероксидази (GSH-Px) [16]. Подібне зростання рівня МДА і зниження вмісту GSH у сім'яниках після тривалого введення етанолу також було показано й на мурчаках [15]. Крім того, введення етанолу призводило до пригнічення активності супероксиддисмутази (СОД), каталази (САТ), GSH-Px і ксантиноксидази (ХО) з одночасним збільшенням рівнів МДА і NO у сім'яниках самців щурів [17].

Селен як частина системи GSH виконує ключові функції захисту від АФК [14]. У потомства самиць, які зазнали впливу етанолу під час вагітності та лактації, було показано зменшення пулу тестикулярного селену [18]. Цей елемент необхідний для синтезу тестостерону, утворення та дозрівання сперматозоїдів [19, 20]. Він є складовою частиною селенопротеїнів GPx1, GPx3, mGPx4, sGPx4 і GPx5, які захищають сперматозоїди від окисного пошкодження протягом усього процесу дозрівання, а також mGPx4 і snGPx4, які є структурними компонентами зрілих сперматозоїдів [19]. Дефіцит селену може вплинути на масу ячок та супроводжуватись пошкодженням середньої частини сперматозоїдів, змінами їхньої рухливості та форми [21].

Залізо відіграє важливу роль у різних клітинних функціях. Однак над-

лишок заліза є токсичним і викликає перекисне окиснення ліпідів і пошкодження тканини. Таким чином, його абсорбція та транспорт повинні жорстко регулюватись [22]. Перевантаження залізом спостерігається не тільки в разі алкогольних захворювань печінки, але виявлено, що одноразове введення етанолу (50 ммоль/кг) викликало накопичення заліза в сім'яниках щурів. Це супроводжувалось активацією ПОЛ і зниженням умісту альфа-токоферолу. Ці дані підтверджують гіпотезу про причетність заліза до паракринної регуляції етанол-індукованих тестикулярних розладів [23].

Фолат і нормальна активність фолатного циклу мають вирішальне значення для синтезу нуклеотидів, метилювання та підтримки геномної цілісності, а також захисту від пошкоджень ДНК у процесі утворення чоловічих гамет [24]. L. M. Wallock-Montelius та ін. повідомляють, що споживання етанолу призводило до зростання концентрації фолієвої кислоти в яєчках, але не в придатках у міні-свиней. На думку авторів, спостережуване явище може відображатися на змінах у клітинній популяції (тобто, зменшенні кількості гермінативних клітин) і, як наслідок, розмір сім'яників стає меншим. У той самий час хронічне споживання етанолу призводило до зниження активності метіонін-синтази в сім'яниках, яка в свою чергу, може впливати на гормональну регуляцію сперматогенезу [25].

Враховуючи, що окиснювальний стрес може викликати запалення, цілком очікуваним є те, що ексцесивне споживання алкоголю може призводити до підвищення рівня цитокінів-промоторів запалення безпосередньо в яєчках [26]. У щурів, які споживали етанол, виявлене зростання рівнів фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) й інтерлейкіну 6 (IL-6) у гіпоталамусі, гіпофізі та сім'яниках [27].

Примітно, що гостра алкогольна інтоксикація призводила до підвищення рівня імунореактивного  $\beta$ -ендорфіну в тестикулярній інтерстиціальній рідині (TIR), зниження рівня тестостерону в TIR й її обсягу. Також у сироватці крові спостерігалось різке зниження

лютеїнізуючого гормону та тестостерону в поєднанні з різкими змінами рівня бета-ендорфіну в гіпофізі, крові та сім'яниках. Навпаки, за умов хронічного введення алкоголю рівень імунореактивного бета-ендорфіну в гіпоталамусі та сім'яниках був значно пригнічений [28].

Здатність етанолу пригнічувати продукцію тестостерону й викликати тестикулярну дистрофію може бути пов'язана з метаболічною трансформацією спирту в ацетальдегід безпосередньо в яєчках. У сім'яниках і придатку щурів було проаналізовано внутрішньоклітинний розподіл ферментів, у першу чергу тих, що беруть участь у метаболізмі етанолу й ацетальдегіду (АДГ та альдегіддегідрогенази (АЛДГ)). Показано, що основними локалізаціями активності АДГ були ядерні та цитозольні фракції тестикул. І навпаки, у придатках активність АДГ була відсутня. Тестикулярну АЛДГ визначали в усіх субклітинних фракціях – ядерній, мітохондріальній, цитозольній і мікросомальній [25]. Несподівано було виявлено активність АЛДГ в епідидимісах, вона була рівномірно розподілена поміж їхньою головною та хвостовою частинами. Автори припускають, що АЛДГ сім'яників і придатків може відігравати певну роль у токсичній дії ацетальдегіду, що утворився в процесі метаболізму етанолу, на гонади [29].

Було показано, що за тривалого споживання алкоголю в сім'яниках тварин посилюється активність НАД<sup>+</sup>-залежної АДГ [16, 30]. У свою чергу можливо, що перетворення етанолу в ацетальдегід за допомогою АДГ знижувало секрецію андрогенів клітинами Лейдіга [30]. У цих структурах зростання перетворення дигідротестостерону (ДГТ) у  $3\beta$ - і  $3\alpha$ -діоли було в прямій залежності від дози етанолу та блокувалося 4-метилпіразолом або підвищенням концентрації НАДФН, що дозволяє припустити залежність даного ефекту від активності АДГ у клітинах Лейдіга [31].

Було виявлено, що в тестикулярній мікросомальній фракції можливе ферментативне НАДФН- і кисень-залежне перетворення етанолу на ацетальдегід.

Автори стверджують, що в сім'яниках до мікросомальної трансформації етанолу в ацетальдегід частково можуть бути залучені CYP2E1, P450-редуктаза та інші ферменти з дією подібною до ліпоксигеназ/пероксидаз [32].

Як ми вже згадували вище, було надано докази того, що мікросомні ферментативні системи метаболізму етанолу в сім'яниках локалізовані в клітинах Лейдіга [33]. Активність мікросомальної етанолокиснюючої системи (МЕОС) у клітинах Лейдіга з сім'яників щурів складала близько 47 нмоль ацетальдегіду за 20 хв на 1 мг білка, у той час як активність в неочищених інтерстиціальних клітинах становила близько 26 нмоль. Ці результати дозволили авторам припустити, що активність була зосереджена в клітинах Лейдіга, і вона мала лінійну залежність від концентрації білка та часу інкубації. Найефективнішим кофактором був НАДФН. Інгібітори активності алкогольдегідрогенази та каталази (4-метилпіразол та ціанід калія) не справляли ефекту на інтенсивність окиснення алкоголю в мікросомах клітин Лейдіга, та в них активність МЕОС була вдвічі вищою, ніж в інтерстиціальних клітинах [33].

Ацетальдегід може утворювати аддукти з реакційноздатними групами білків або малих молекул (наприклад, цистеїну). Такі хімічні модифікації можуть змінювати та/або заважати нормальному протіканню біологічних процесів, таких, наприклад, як трансдукція сигналу та/або бути безпосередньо токсичними для клітин [1, 2]. Деякі дослідження показали, що ацетальдегід характеризується більшою токсичністю, ніж етанол щодо продукції тестостерону, безпосередньо інгібуючи протеїназу С – ключовий фермент біосинтезу тестостерону [34], або викликаючи порушення про-/антиоксидантного балансу в клітинах сім'яників [35].

Останнім часом було показано, що опосередковане АФК-залежними сигнальними системами зростання експресії c-Jun білка (є частиною ранньої відповіді формування фактора транскрипції) пригнічує експресію генів

стероїдогенезу шляхом супресії транскрипції ферменту Nur77 (один з головних транскрипційних факторів, що регулюють експресію генів стероїдогенних ферментів), призводячи до зниження тестикулярного стероїдогенезу [36]. Відомо, що CYP2E1 є ефективним генератором перекису водню [37].  $H_2O_2$  діє безпосередньо на клітини Лейдіга щурів, знижуючи синтез тестостерону шляхом пригнічення ферменту розщеплення бічного ланцюга цитохрому P-450 (P450sc) та експресії стероїдогенного гострого регуляторного білка (StAR), який переносить холестерин у мітохондрії в клітинах, де синтезуються стероїдні гормони [38, 39]. Показано залежну від часу білково-специфічну зміну рівнів StAR, рецептора бензодіазепінів периферичного типу і P450sc у клітинах Лейдіга щурів, які зазнали впливу етанолу. Слід зазначити, що здатність клітин Лейдіга вивільняти тестостерон не виявляла простої кореляції зі змінами вищезазначених білків [40].

Зміни в окиснювально-відновному співвідношенні НАДН/НАД<sup>+</sup> у клітинах сім'яників, які відбуваються за метаболізму алкоголю, можуть відігравати важливу роль у викликаних ним порушеннях. Ряд досліджень пропонує як механізм, за яким відбувається пригнічення синтезу тестикулярного тестостерону, спричинене метаболізмом етанолу підвищення співвідношення НАДН/НАД<sup>+</sup> у клітинах Лейдіга. На ізольованих клітинах Лейдіга було показано, що зі зазначеним вище феноменом пов'язане зростання співвідношення НАДН/НАД<sup>+</sup> саме в мітохондріях, але не в цитозолі. Автори вважають, що індуковане етанолом високе співвідношення НАДН/НАД<sup>+</sup> у мітохондріях може призводити до зниження концентрації мітохондріального оксалоацетату з подальшим інгібуванням активності декількох транспортних ланцюгів і перериванням потоку мітохондріального цитрату до гладкого ендоплазматичного ретикулу. Такі події позначаються на швидкості стероїдогенезу [41].

Y. V. Chiao та співавт. припустили, що основним ефектом на ферменти,

необхідні для стероїдогенезу за хронічного споживання етанолу, може бути зниження активності  $3\beta$ -гідроксистероїддегідрогеназної/ізомеразної активності (лімітуюча стадія на етапі синтезу статевих стероїдів з прегненолону) [42].

Є дані про те, що опосередковане етанолом збільшення співвідношення НАДН/НАД<sup>+</sup> у клітинах Лейдіга викликає пригнічення реакцій, які каталізуються 3-бета-гідрокси-5-ен-стероїддегідрогеназою/5-ен-4-ен-ізомеразою. Це явище може бути однією з причин пригнічення синтезу тестостерону на шляху перетворення прегненолону на тестостерон [43]. З іншого боку, дослідники виявили, що етанол може заважати тестикулярному стероїдогенезу шляхом пригнічення щонайменше двох стадій на цьому метаболічному шляху, а саме, перетворення прегненолону на прогестерон, яке каталізується НАД<sup>+</sup>-залежною 5-ен-3-гідроксистероїддегідрогеназою/ізомеразою, та перетворення 17-гідроксипрогестерону в андростендіон, яке каталізується НАД<sup>+</sup>-незалежною ліазою C17,20 [44].

Експерименти *in vitro* продемонстрували, що активність 17 $\alpha$ -гідроксилази інтерстиціальних клітин яєчка щура збільшувалася прямо пропорційно кінцевій концентрації доданого етанолу, однак активність 17,20-ліази та 17-кетостероїд-редуктази (17-KSR) не порушувались. Автори припустили, що етанол одночасно зі стимуляцією активності 17 $\alpha$ -гідроксилази може пригнічувати нормальну координацію активності 17,20-ліази з активністю 17-KSR [45]. Інші автори повідомляють, що індуковане етанолом пригнічення біосинтезу тестостерону не було викликано зовнішньотестикулярним підвищенням окиснювально-відновного потенціалу або зовнішньо- чи внутрішньотестикулярним ацетальдегідом *per se*. Гальмування супроводжується змінами тестикулярного метаболізму кетонних тіл [46].

T. J. Cicero та R. D. Bell обговорили основні відмінності між експериментами *in vitro* і *in vivo*, що були проведені для дослідження механізмів пригнічення тестикулярного стероїдогенезу внаслідок дії етанолу. За умов *in vitro*

етанол вибірково інгібував перетворення андростендіону в тестостерон. Цей ефект був більш генералізованим *in vivo*. НАД<sup>+</sup> попереджував вплив етанолу на тестикулярний стероїдогенез *in vitro*, але тільки в разі додавання міченого або не міченого прегненолону. Без додавання прегненолону НАД<sup>+</sup> був неефективним [47].

Варто відзначити, що значна кількість досліджень, які стосуються шкідливої дії етанолу на сім'яники, присвячена його впливу на різні аспекти енергетичного метаболізму: основні шляхи, джерела, месенджери та продукти.

Відомо, що порушення співвідношення НАДН/НАД<sup>+</sup> збільшує швидкість синтезу й етерифікації жирних кислот, одночасно знижуючи  $\beta$ -окиснення вільних жирних кислот у мітохондріях. Ця зміна окиснювально-відновного стану також може порушувати нормальний метаболізм вуглеводів, призводячи до множинних ефектів, включаючи зниження доставки АТФ у клітини [48]. У сім'яниках щурів, які протягом 8 тижнів отримували питну воду з 3 % вмістом етанолу, було зафіксовано зниження концентрації АТФ [49]. Після 10-тижневого споживання щурами етанолвмісної рідкої дієти (36 % етанолу від загальної кількості калорій) продемонстровано зниження співвідношення тестикулярні фосфодієфіри/АТФ [50]. Аналогічно, зниження активності АТФ-ази з одночасним пригніченням активності сукцинатдегідрогенази та сорбітолдегідрогенази, а також зниженням вмісту фруктози було виявлено в сім'яниках мурчаків, що роками вживали алкоголь [15]. Ці порушення можуть викликати дисбаланс в енергетичних процесах, необхідних для нормальних процесів сперматогенезу.

Нечисленні клінічні дослідження деяких видів активності ферментів у чоловічих гонадах підтверджують експериментальні дані. У біоптатах сім'яників у пацієнтів з порушеннями фертильності, індукованими алкоголем, було виявлено, що в клітинах Лейдіга майже повністю відсутня Ca<sup>2+</sup>-АТФаза, а також знижена активність

3 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази і 17 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази [51].

Нещодавно були отримані дані стосовно ролі лактату як сигнальної молекули в каналцях сім'яників. Згідно з ними, лактат розглядають як паракринний фактор, який секретується клітинами Сертолі, а отже, крім того, що лактат є джерелом енергії, він може бути залучений до регуляції функціонування гермінативних клітин [52]. Саме тому здатність етанолу підвищувати співвідношення лактат/піруват в ізольованій суспензії клітин Лейдіга представляє особливий інтерес [43].

У клітинах Лейдіга дорослих щурів лінії Вістар були вивчені ефекти від введення етанолу (3,0 г/кг, двічі на 1 день у вигляді 25 % розчину) на НАДФН-генеруючі ферменти. Було показано зниження глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G-6-PDH), 6-фосфоглюконатдегідрогенази (6-PGDH) і НАДФН-залежної активності ізоцитратдегідрогенази (NADP-ICDH), у той самий час малатдегідрогеназа (MDH) активність не змінювалась. Таким чином, на думку авторів, введення етанолу порушувало генерацію НАДФН у клітинах, що може бути одним з біохімічних механізмів, які опосередковують прямі та непрямі ефекти етанолу, що призводять до гіпоандрогенізації [53]. У сім'яниках мурчаків, що отримували етанол (4 г/кг, 90 днів), спостерігали достовірно підвищення активності 3-гідрокси-3-метил-глутарил-СоА-редуктази та падіння активності тестикулярних G6PDH і MDH. Такі зміни призводили до зниження рівня тестостерону [54].

Повідомляється про дозозалежне порушення здатності клітин Лейдіга окиснювати глюкозу внаслідок дії етанолу. Аналогічним чином його введення в високих дозах (1 і 3 г/кг) призводило до значного зниження кількості рецепторів лютеїнізуючого гормону (ЛГ) на мембранах клітин Лейдіга, тоді як менша доза (0,5 г/кг) не викликала суттєвих змін. Автори припускають, що зниження числа рецепторів до ЛГ, розбалансування окиснення глюкози й активності 3 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази (3 $\beta$ -HSD) і 17-KSR можуть бути можливими механізмами, за якими

відбувається порушення стереодогенезу в клітинах Лейдіга [55]. Враховуючи, що кофермент НАДФН є важливим фактором у регуляції декількох стадій стереодогенезу, а окиснення глюкози – обмежуючим фактором синтезу тестикулярного тестостерону [56], наведені вище дані демонструють, що вплив етилового спирту на продукцію тестостерону клітинами Лейдіга може бути опосередкований, у тому числі, порушенням окиснення глюкози та дефектною генерацією НАДФН.

Впливаючи на процеси ПОЛ етанол неминуче викликає інші порушення метаболізму ліпідів. Добре відомо, що ексцесивне споживання етанолу призводить до гіперліпідемії [57]. В експериментах з мурчакми, які хронічно споживали етанол, було показано значне збільшення рівнів тестикулярного холестерину, вільних жирних кислот, фосфоліпідів і тригліцеридів [54]. Аналогічні результати були отримані в щурів з хронічним алкоголізмом [13]. Також було продемонстровано порушення складу ліпідів у клітинах Лейдіга в алкоголь-залежних щурів Вістар: уміст нейтральних ліпідів (етерифікований холестерин, триацилгліцероли) знижувався, тоді як рівень вільного холестерину та діацилгліцерину був збільшений. У той самий час відбувалося зниження загального вмісту фосфоліпідів за рахунок фракцій фосфатидилінозиту, фосфатидилсерину, фосфатидилхоліну та фосфатидилетаноламіну. Абстиненція протягом 30 днів призводила до нормалізації цих параметрів. Крім того, у групах, яким вводили етанол, спостерігалось збільшення концентрацій триацилгліцерину [55].

Уведення етанолу може серйозно порушувати метаболізм, структуру та функції нуклеїнових кислот і білків як безпосередньо, так і через його метаболіти. АФК, що утворюються за окиснення етанолу, є основним джерелом пошкодження ДНК, викликаючи розриви ланцюга, видалення нуклеотидів і різні модифікації органічних основ нуклеотидів [9]. Викликаний етанолом окиснювальний стрес може відігравати важливу роль в ураженні ДНК гермінативних клітин [58].

Наші нещодавні дослідження показали, що хронічне споживання етанолу призводило до пошкодження сім'яників поряд з надмірною тестикулярною експресією мРНК і білка СYP2E1, а також кількісними змінами вмісту амінокислот колагену I типу [59].

Використовуючи нозерн-блот, Р. О. Кох та співав. виявили зниження (46,5 %) гіпофізарної аденілатциклази, яка активує експресію мРНК поліпептиду RASAP у сім'яниках за умов введення етанолу щурам (15 % розчин, 3 мкг/кг внутрішньоочеревинно протягом 10 днів). Було показано, що як і в тестикулярних ствольних клітинах, RASAP стимулює продукцію цАМФ і сприяє нормальному протіканню сперматогенезу. На думку авторів, зниження рівня тестикулярного RASAP внаслідок введення етанолу може викликати пригнічення репродуктивної здатності в чоловіків [60]. Гібридизація *in situ* чітко продемонструвала, що етанол знижує активність гіпофізарної аденілатциклази, яка активує експресію мРНК поліпептидного рецептора типу I (PAC1) у стероїдогенних клітинах Лейдига. Це явище супроводжувалось значним падінням рівня тестостерону в сироватці крові [61]. Отже, зниження експресії RASAP і рецептора може частково зумовлювати гонадотоксичну дію алкоголю.

Викликані алкоголем порушення в сім'яниках часто пов'язані з серйозним пошкодженням клітин внаслідок неконтрольованого апоптозу та порушення взаємозв'язків між клітинами Сертолі та сім'яродним епітелієм під час сперматогенезу [2].

В експериментах *in vitro* з використанням культури клітин Лейдига мишей було продемонстровано здатність етанолу активувати специфічні інтрацелюлярні метаболічні шляхи, пов'язані з клітинною смертю, що в свою чергу веде до Вах-залежної активації каспаз-3 й індукції апоптозу [62]. Результати даного дослідження *in vitro* добре узгоджуються з отриманими пізніше *in vivo* даними, які підтвердили індукцію апоптозу в сім'яниках мишей за інтраперитонеального введення 15 % етанолу (3 г/кг, протягом 14 днів). А саме,

за допомогою вестерн-блот аналізу було показано, що повторні введення етанолу вели до зниження експресії StAR, 3 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази (3 $\beta$ -HSD) і 17 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази (17 $\beta$ -HSD); зростання експресії активної каспази-3, p53, синтази жирних кислот (Fas) і Fas-ліганда (FasL); а також до підвищення співвідношення Вах/Bcl-2 (Bcl-2 є важливим антиапоптотичним білком) і транслокації цитохрому C з мітохондрій у цитозоль. Ці події супроводжувалися зростанням транскриптів каспази-3, p53, Fas, FasL; підвищенням активності каспази-3 і каспази-8; зниженням активності 3 $\beta$ -HSD, 17 $\beta$ -HSD і GSH-Px; падінням потенціалу мітохондріальної мембрани, а також генерацією АФК та зменшенням пулу відновленого глутатіону в тестикулярних тканинах [63].

У дослідях з використанням трансгенних мишей були отримані прямі докази того, що Fas L опосередковує апоптоз клітин сім'яників яєчок, індукований гострим введенням етанолу [64]. Також у сім'яниках щурів, що споживали алкоголь, було показане зростання рівнів мРНК Fas і Fas L [65]. Інші дані свідчать про те, що етанол здатен індукувати апоптотичну загибель клітин у сім'яниках щурів шляхом пригнічення активації фосфорильованої протеїнкінази B (pAkt) і фосфорильованої позаклітинної сигнально-регульованої кінази 1/2 (pErk1/2), а також фосфорильовання їхньої мішені – білка Bad (є проапоптотичним членом сімейства Bcl-2) на двох критичних сайтах Ser112 і Ser136 [66].

Етанол впливає на метаболізм низькомолекулярних біорегуляторів. Добре відомо, що споживання алкоголю може стимулювати експресію NO і синтази оксиду азоту (NOS) у різних тканинах [67]. У сім'яниках були ідентифіковані всі три форми NOS: ендотеліальна NOS (eNOS), індукбельна NOS (iNOS) і нейрональна NOS (nNOS). Зокрема, у сім'яниках NOS була виявлена в клітинах Сертолі (eNOS, iNOS), клітинах Лейдига (nNOS, eNOS, iNOS), перитубулярних клітинах (iNOS), сперматогенному епітелії (eNOS, iNOS) і тестикулярних макрофагах (iNOS) [68]. Можливо, що вони

залучені до регуляції нормальної чоловічої фертильності та патогенезу статевих розладів у хворих на алкоголізм. За умов хронічного споживання етанолу в клітинах Лейдига мишей було продемонстровано пригнічення активності, пов'язаної з NOS НАДФН-діафори [69]. Ген nNOS є відповідальним за специфічну тестикулярну ізоформу – TnNOS, яка локалізується в клітинах Лейдига й бере участь у контролі стероїдогенезу [70]. Вивчаючи ефекти етанолу за умов внутрішньо-шлункового та інгаляційного введення, M. Herman та співавт. продемонстрували його здатність стимулювати експресію TnNOS, але й блокада утворення NO не відновлювала нормальну відповідь тестостерону на хоріонічний гонадотропін людини (hCG) [71].

За умов споживання етанолу в сім'яниках щурів Вістар зростала експресія iNOS, зокрема в клітинах Сертолі, гермінативному епітелії та деяких інтерстиціальних клітинах. Одночасно були виявлені фагоцитовані утримувані подовжені сперматиди з фрагментованою ДНК. Припускають, що підвищення активності iNOS у сім'яниках може викликати апоптоз гермінативних клітин внаслідок генерації надлишкового NO і пригнічення синтезу андрогенів [72]. Також гіперпродукція NO веде до надлишкового утворення ще одного потужного окиснювача – пероксинітриду (ONOO<sup>-</sup>). NO реагує з CO<sub>2</sub>, як результат утворюється діоксид азоту ( $\cdot\text{NO}_2$ ) – радикал з меншою активністю, ніж пероксинітрид, але з довшою дифузійною відстанню. Пероксинітрид здатен модифікувати білки з тиольними групами, генеруючи нітрозотіоли, що порушують взаємодію метал-білок і призводять до утворення інших вільних радикалів на основі металів [73].

Щоб уникнути дисбалансу метаболічних процесів, клітини постійно коригують свій метаболічний стан на основі доступності поживних речовин, використовуючи позаклітинну сигналізацію, яка визначається факторами росту, гормонами або цитокінами. Тестикулярні гонадотропін (GnRH) і рецептор GnRH (GnRH-R) були виявлені в сім'яних каналцях і, як прогнозувалося, діють як локальний регулятор сперматогенезу, але до недавнього часу їхня функція була недостатньо дослідженою. H. Y. Lee та співавт. виявили, що після короткого та довгострокового впливу етанолу в яєчках дорослих і пубертатних щурів різко знижувалася експресія мРНК GnRH, у той час як у гіпоталамусі не спостерігалася значних змін [74].

Як видно з представленого огляду літератури, побічні ефекти етанолу на чоловічі гонади численні, серйозні та впливають на всі без винятку метаболічні процеси в цих органах. Ступінь відносного значення цих ефектів для збереження структури та функцій гонад і зворотності негативних змін залежить від часу експозиції, дози та режиму споживання етанолу, а також від статі, віку, фізіологічного стану та супутніх чинників. Наразі накопичені численні дані стосовно прямого та непрямого впливу алкоголю на нуклеїнові кислоти, білки, ліпіди, метаболізм вуглеводів у сім'яниках. Ці порушення супроводжуються одночасними змінами енергетичного обміну й утворенням низькомолекулярних сполук. Під час реалізації гонадотоксичного ефекту етанолу виникає широка мережа системних перетворень, що стосуються всього комплексу метаболічних взаємозв'язків. Але повна картина порушень може бути вибудована тільки з використанням сучасних методологічних підходів і широкого використання інструментів біоінформатики.

1. Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? / S. Zakhari Alcohol. Res. Health. – 2006. – V. 29. – P. 245–254.
2. Lieber C. S. Metabolism of alcohol / C. S. Lieber // Clin. Liver Dis. – 2005. – V. 9, № 1. – P. 1–35.
3. Maenhout T. M. Non-oxidative ethanol metabolites as a measure of alcohol intake / T. M. Maenhout, M. L. De Buyzere, J. R. Delanghe // Clin. Chim. Acta. – 2013. – V. 415. – P. 322–329.
4. Emanuele M. A. Alcohol and the Male Reproductive System / M. A. Emanuele, N. Emanuele // Alcohol. Res. Health. – 2001. – V. 25, № 4. – P. 283–287.
5. Pharmacodynamic effects of intravenous alcohol on hepatic and gonadal hormones: influence of age and sex / V. Vatsalya, J. E. Issa, D. W. Hommer, V. A. Ramchandani // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2012. – V. 36, № 2. – P.207–213.

6. Effects of acute alcohol intoxication on pituitary-gonadal axis hormones, pituitary-adrenal axis hormones, beta-endorphin and prolactin in human adolescents of both sexes / J. Frias, R. J. Rodriguez, M. Torres [et al.] // *Life Sci.* – 2000. – V. 67, № 9. – P. 1081–1086.
7. *Ogilvie K. M.* Gender difference in alcohol-evoked hypothalamic-pituitary-adrenal activity in the rat: ontogeny and role of neonatal steroids / K. M. Ogilvie, C. Rivier // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1996. – V. 20. – P. 255–261.
8. *Bulfield G. A.* Effect of the mouse mutants testicular feminization and sex reversal on hormone-mediated induction and repression of enzymes / G. Bulfield, A. Nahum // *Biochem. Genet.* – 1978. – V. 16, № 7–8. – P. 743–750.
9. *Wu D.* Alcohol, oxidative stress, and free radical damage / D. Wu, A. I. Cederbaum // *Alcohol. Res. Health.* – 2003. – V. 27. – P. 277–284.
10. Roles of reactive oxygen species in the spermatogenesis regulation / G. Guerriero, S. Trocchia, F. K. Abdel-Gawad, G. Ciarcia // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2014. – V. 5, article 56. – P.1–4.
11. *Coniglio J. G.* Lipid and Fatty Acid Composition in Human Testes Removed at Autopsy // J. G. Coniglio, W. M. Jr. Grogan, R. K. Rhamy // *Biol. Reprod.* – 1975. – V. 12. – P. 255–259.
12. *Rosenblum E.* Lipid peroxidation: a mechanism for ethanol-associated testicular injury in rats / E. Rosenblum, J. S. Gavalier, D. H. Van Thiel // *Endocrinology.* – 1985. – V. 116, № 1. – P. 311–318.
13. Alcohol-induced oxidative stress and reduction in oxidation by ascorbate/L-cys/ L-met in the testis, ovary, kidney, and lung of rat / R. Amanvermez, S. Demir, O. K. Tunçel [et al.] // *Adv. E. Ther.* – 2005. – V. 22, № 6. – P. 548–558.
14. *Beckett G. J.* Selenium and endocrine systems / G. J. Beckett, J. R. Arthur // *J. Endocrinol.* – 2005. – V. 184. – P. 455–465.
15. Protective effect of ascorbic acid against ethanol-induced reproductive toxicity in male guinea pigs / R. Hari Krishnan, P. A. Abhilash, S. Syam Das [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2013. – V. 110, № 4. – P. 689–698.
16. Chronic ethanol intake induces oxidative alterations in rat testis / I. Grattagliano, G. Vendemiale, F. Errico [et al.] – *J. Appl. Toxicol.* – 1997. – V. 17, № 5. – P. 307–311.
17. Effects of quercetin and fish n-3 fatty acids on testicular injury induced by ethanol in rats / R. Uygur, M. Yagmurca, O. A. Alkoc [et al.] // *Andrologia.* – 2014. – V. 46, № 4. – P. 356–369.
18. Selenium or selenium plus folic acid intake improves the detrimental effects of ethanol on pups' selenium balance / M. L. Ojeda, K. Jotty, F. Nogales [et al.] // *Food. Chem. Toxicol.* – 2010. – V. 48, № 12. – P. 3486–3491.
19. Role of selenium in male reproduction – a review / U. Ahsan, Z. Kamran, I. Raza [et al.] // *Anim. Reprod. Sci.* – 2014. – V. 146, № 1–2. – P. 55–62.
20. Selenium in the testis of the rat: its regulation and its importance for the organism / D. Behne, T. Hofer, R. Von Berwordt-Wallrabe, W. Elger // *J. Nutr.* – 1982. – V. 112, № 9. – P. 1682–1687.
21. Pro-oxidative and anti-oxidative imbalance in human semen and its relation with male fertility / N. Garrido, M. Meseguer, C. Carlos Simon [et al.] // *Asian. J. Androl.* – 2004. – № 6. – P. 59–65.
22. *Swanson C. A.* Iron intake and regulation: implications for iron deficiency and iron overload / C. A. Swanson // *Alcohol Elsevier Inc.* – 2003. – V. 30. – P. 99–102.
23. *Zhang X.* Protection of vitamin E against testis lipid peroxidation induced by iron and ethanol / X. Zhang, Q. Liu, J. Ha // *Wei Sheng Yan Jiu.* – 1998. – V. 27, № 3. – P. 184–186.
24. *Singh K.* One-carbon metabolism, spermatogenesis, and male infertility / K. Singh, D. Jaiswal // *Reprod. Sci.* – 2013. – V. 20, № 6. – P. 622–630.
25. Chronic Ethanol Perturbs Testicular Folate Metabolism and Dietary Folate Levels in the Yucatan Micropig / L. M. Wallock-Montelius, J. A. Villanueva, R. E. Chapin [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2007. – V. 76, № 3. – P. 455–465.
26. Profound effects of burn and ethanol on proinflammatory cytokines of the reproductive axis in the male mouse / N. V. Emanuele, N. LaPaglia, E. J. Kovacs [et al.] // *J. Burn. Care Res.* – 2008. – V. 29, № 3. – P. 531–540.
27. Vitamin E prevents ethanol-induced inflammatory, hormonal, and cytotoxic changes in reproductive tissues / Q. Zhu, M. A. Emanuele, N. LaPaglia [et al.] // *Endocrine.* – 2007. – V. 32, № 1. – P.59–68.
28. *Adams M. L.* Effects of alcohol on beta-endorphin and reproductive hormones in the male rat / M. L. Adams, T. J. Cicero // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1991. – V. 15, № 4. – P. 685–692.
29. *Messiha F. S.* Testicular and epididymal aldehyde dehydrogenase in rodents: modulation by ethanol and disulfiram / F. S. Messiha // *Int. J. Androl.* – 1980. – V. 3, № 4. – P. 375–382.
30. *Murono E. P.* Partial characterization of alcohol dehydrogenase activity in purified rat Leydig cells / E. P. Murono, V. Fisher-Simpson // *Arch. Androl.* – 1986. – V. 17, № 1. – P. 39–47.
31. *Murono E. P.* Ethanol directly increases dihydrotestosterone conversion to 5 alpha-androstan-3 beta,17 beta-diol and 5 alpha-androstan-3 alpha,17 beta-diol in rat Leydig cells / E. P. Murono, V. Fisher-Simpson // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1984. – V. 121, № 2. – P. 558–565.
32. *Quintans L. N.* Oxidation of ethanol to acetaldehyde and free radicals by rat testicular microsomes / L. N. Quintans, G. D. Castro, J. A. Castro // *Arch. Toxicol.* – 2005. – V. 79. – P. 25–30.
33. *Murono E. P.* Microsomal ethanol oxidizing system in purified rat Leydig cells / E. P. Murono, V. Fisher-Simpson // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1987. – V. 987, № 2. – P. 136–140.

34. *Wanderley M. I.* Inhibitory action of *in vitro* ethanol and acetaldehyde exposure on LHRH- and phorbol ester-stimulated testosterone secretion by rat testicular interstitial cells / M. I. Wanderley, D. P. Udrisar // *Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoam.* – 1994. – V. 44, № 4. – P. 135–141.
35. *Aitken R. J.* Antioxidant systems and oxidative stress in the testes / R. J. Aitken, S. D. Roman // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2008. – V. 1, № 1. – P. 15–24.
36. ROS inhibit the expression of testicular steroidogenic enzyme genes via the suppression of Nur77 transactivation / S. Y. Lee, E. Y. Gong, C. Y. Hong [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2009. – V. 47, № 11. – P. 1591–1600.
37. *Cederbaum A. I.* CYP2E1 – biochemical and toxicological aspects and role in alcohol-induced liver injury / A. I. Cederbaum // *Mt. Sinai. J. Med.* – 2006. – V. 73, № 4. – P. 657–672.
38. Stocco D. M. StAR protein and the regulation of steroid hormone biosynthesis / D. M. Stocco // *Annu. Rev. Physiol.* – 2001. – V. 63. – P. 193–213.
39. Antisteroidogenic actions of hydrogen peroxide on rat Leydig cells / S. C. Tsai, C. C. Lu, C. S. Lin, P. S. Wang // *J. Cell. Biochem.* – 2003. – V. 90, № 6. – P. 1276–1286.
40. Systemic administration of alcohol to adult rats inhibits leydig cell activity: Time course of effect and role of nitric oxide / M. Herman, S. S. Kang, S. Lee [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2006. – V. 30, № 9. – P. 1479–1491.
41. Ethanol-induced inhibition of testosterone biosynthesis in rat Leydig cells: central role of mitochondrial NADH redox state / A. K. Orpana, M. M. Orava, R. K. Vihko [et al.] // *J. Steroid. Biochem.* – 1990. – V. 36, № 6. – P. 603–608.
42. Effect of chronic ethanol feeding on testicular content of enzymes required for testosteronegenesis / Y. B. Chiao, D. E. Johnston, J. S. Gavaler, D. H. Van Thiel // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1981. – V. 5, № 2. – P. 230–236.
43. Inhibition of testosterone biosynthesis by ethanol: multiple sites and mechanisms in dispersed Leydig cells / T. V. Widenius, M. M. Orava, R. K. Vihko [et al.] // *J. Steroid. Biochem.* – 1987. – V. 28, № 2. – P. 185–188.
44. Effects of ethanol on testicular steroidogenesis in the rat / A. Akane, S. Fukushima, H. Shiono, Y. Fukui // *Alcohol. Alcohol.* – 1988. – V. 23, № 3. – P. 203–209.
45. *Murono E. P.* Direct stimulatory effect of ethanol on 17 alpha-hydroxylase activity of rat testis interstitial cells / E. P. Murono // *Life Sci.* – 1984. – V. 34, № 9. – P. 845–852.
46. *Eriksson C. J.* Inhibition of testosterone biosynthesis by ethanol. Relation to hepatic and testicular acetaldehyde, ketone bodies and cytosolic redox state in rats / C. J. Eriksson, T. V. Widenius, R. H. Ylikahri [et al.] // *Biochem. J.* – 1983. – V. 210, № 1. – P. 29–36.
47. *Cicero T. J.* Ethanol-induced reductions in testicular steroidogenesis: major differences between *in vitro* and *in vitro* approaches / T. J. Cicero, R. D. Bell // *Steroids.* – 1982. – V. 40, № 5. – P. 561–568.
48. *Lieber C. S.* Alcohol: its metabolism and interaction with nutrients / C. S. Lieber // *Annu. Rev. Nutr.* – 2000. – V. 20. – P. 395–430.
49. Chronic ethanol intake induces oxidative alterations in rat testis / I. Grattagliano, G. Vendemiale, F. Errico [et al.] // *Appl. Toxicol.* – 1997. – V. 17, № 5. – P. 307–311.
50. *Farghali H.* Effect of short-term ethanol feeding on rat testes as assessed by 31P NMR spectroscopy, 1H NMR imaging, and biochemical methods / H. Farghali, D. S. Williams, J. Gavaler, D. H. Van Thiel // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1991. – V. 15, № 6. – P. 1018–1023.
51. *Haider S. G.* Morphological and Enzyme Histochemical Observations on Alcohol induced Disturbances in Testis of two Patients / S. G. Haider, N. Hofmann, D. Passia // *Andrologia.* – 1985. – V. 17, № 6. – P. 532–540.
52. Lactate Regulates Rat Male Germ Cell Function through Reactive Oxygen Species / M. N. Galardo, M. Regueira, M. F. Riera [et al.] // *PLOS one.* – 2014. – V. 9, № 1. – P. e88024.
53. *Srikanth V.* Effects of ethanol treatment on Leydig cellular NADPH-generating enzymes and lipid profiles / V. Srikanth, K. Balasubramanian, P. Govindarajulu // *Endocr. J.* – 1995. – V. 42, № 5. – P. 705–712.
54. *Radhakrishnakartha H.* Reversal of alcohol induced testicular hyperlipidemia by supplementation of ascorbic acid and its comparison with abstention in male guinea pigs / H. Radhakrishnakartha, A. P. Appu, I. Madambath // *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.* – 2013. – V. 24. – P. 1–8.
55. *Srikanth V.* Effects of ethanol treatment on Leydig cellular NADPH-generating enzymes and lipid profiles / V. Srikanth, K. Balasubramanian, P. Govindarajulu // *Endocr. J.* – 1995. – V. 42, № 5. – P. 705–712.
56. Effects of excess corticosterone on NADPH generating enzymes and glucose oxidation in Leydig cells of adult rats / T. S. Kavitha, C. Parthasarathy, R. Sivakumar [et al.] // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2006. – V. 25, № 3. – P. 119–125.
57. *Baraona E.* Effects of ethanol on lipid metabolism / E. Baraona, C. S. Lieber // *Journal of Lipid Research.* – 1979. – V. 20. – P. 289–315.
58. Peripubertal paternal EtOH exposure / N. V. Emanuele, N. LaPagli, J. Steiner [et al.] // *Endocrine.* – 2001. – V. 14. – P. 213–219.
59. CYP2E1 testis expression and alcohol-mediated changes of rat spermatogenesis indices and type I collagen / G. M. Shayakhmetova, L. B., Bondarenko, V. M. Kovalenko, V. V. Ruschak // *Arh. Hig. Rada Toksikol.* – 2013. – V. 4, № 2. – P. 51–60.

60. Koh P. O. Ethanol decreases the expression of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in rat testes / P. O. Koh, C. K. Won, J. H. Ho // J. Vet. Med. Sci. – 2006. – V. 68, № 6. – P. 635–637.
61. Koh P. O. Decrease of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and its type I receptor mRNAs in rat testes by ethanol exposure / P. O. Koh, C. K. Won, J. H. Ho // J. Vet. Med. Sci. – 2006. – V. 68, № 6. – P. 537–541.
62. Alcohol induces apoptosis in TM3 mouse Leydig cells via bax-dependent caspase-3 activation // M. H. Jang, M. C. Shin, H. S. Shin [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2002. – V. 449, № 1–2. – P. 39–45.
63. Ethanol induces mouse spermatogenic cell apoptosis *in vivo* through over-expression of Fas/Fas-L, p53, and caspase-3 along with cytochrome c translocation and glutathione depletion / K. Jana, N. Jana, D. K. De, S. K. Guha // Mol. Reprod. Dev. – 2010. – V. 77, № 9. – P. 820–833.
64. Enhancement of germ cell apoptosis induced by ethanol in transgenic mice overexpressing Fas Ligand / J. H. Hu, J. Jiang, Y. H. Ma [et al.] // Cell. Res. – 2003. – V. 13, № 5. – P. 361–367.
65. Involvement of Fas system and active caspases in apoptotic signalling in testicular germ cells of ethanol-treated rats / N. A. Eid, M. A. Shibata, Y. Ito [et al.] // Int. J. Androl. – 2002. – V. 25, № 3. – P. 159–167.
66. Koh P. O. Ethanol exposure suppresses survival kinases activation in adult rat testes / P. O. Koh // J. Vet. Med. Sci. – 2007. – V. 69, № 1. – P. 21–24.
67. Deng X. Ethanol Metabolism and Effects: Nitric Oxide and its Interaction / X. Deng, R. A. Deitrich // Curr. Clin. Pharmacol. – 2007. – V. 2, № 2. – P. 145–153.
68. Lee N. P. Y. Nitric Oxide/Nitric Oxide Synthase, Spermatogenesis, and Tight Junction Dynamics / N. P. Y. Lee, C. Y. Cheng // Biol. Reprod. – 2004. – V. 70, № 2. – P. 267–276.
69. Giannessi F. The ultrastructural localization of NADPH-diaphorase enzymatic activity in the Leydig cells of mouse. Effects of ethanol / F. Giannessi, M. A. Giambelluca, R. Ruffoli // Ital. J. Anat. Embryol. – 1998. – V. 103. – P. 153–165.
70. An alternative promoter of the human neuronal nitric oxide synthase gene is expressed specifically in Leydig cells // Wang Y., Newton D. C., Miller T. L. [et al.] // Am. J. Pathol. – 2002. – V. 160, № 1. – P. 369–380.
71. Systemic administration of alcohol to adult rats inhibits leydig cell activity: Time course of effect and role of nitric oxide / M. Herman, S. S. Kang, S. Lee [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2006. – V. 30, № 9. – P. 1479–1491.
72. Nabil E. Involvement of inducible nitric oxide synthase in DNA fragmentation in various testicular germ cells of ethanol-treated rats / E. Nabil, I. Yuko, O. Yoshinori // Journal of Men's Health. – 2011. – № 8 (S 1). – P. S36–S40.
73. Free radical biology and medicine: it's a gas, man! / W. A. Pryor, K. N. Houk, C. S. Foote // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2006. – V. 291. – P. R491–R511.
74. Time-dependent effect of ethanol on GnRH and GnRH receptor mRNA expression in hypothalamus and testis of adult and pubertal rats / H. Y. Lee, M. I. Naseer, S. Y. Lee, M. O. Kim // Neurosci. Lett. – 2010. – V. 471, № 1. – P. 25–29.

### **Г. М. Шаяхметова**

#### **Етанол-індукована перебудова метаболізму: наслідки для репродуктивної функції**

Добре відомо, що надмірне споживання алкоголю веде до порушень основних метаболічних шляхів. Етанол метаболізується, в основному, за двома шляхами – окиснювальним (головним чином, у печінці) і не окиснювальним (в основному, у позапечінкових тканинах). Важко виділити основний механізм, що враховуватиме всі можливі впливи алкоголю на організм або навіть на один конкретний орган. Багато різних механізмів діють узгоджено, відображаючи спектр реакцій організму на незліченну кількість прямих і непрямих ефектів етилового спирту. Неможливо ігнорувати існуючу специфіку метаболічних процесів у гонадах, характерних тільки для цих органів, та факторів, що впливають на кінцевий результат. Перш за все, це: а) висока залежність усіх обмінних процесів у цих органах від продукції та функціонування гормонів; б) вікові особливості біотрансформації; в) міжстатеві відмінності швидкості та характеру метаболічних процесів. У цьому огляді зробили спробу викласти відомі на тепер дані стосовно метаболічних змін у чоловічих статевих органах, спричинених алкоголем, та пояснити деякі механізми тестикулярної токсичності етанолу. Побічні ефекти етанолу на чоловічі гонади численні, серйозні та впливають на всі без винятку метаболічні процеси. Ступінь відносного значення цих ефектів для збереження структури та функцій гонад й оборотності негативних змін залежить від часу експозиції, дози та режиму споживання етанолу, а також від віку, фізіологічного стану та супутніх чинників. Наразі накопичені численні дані стосовно прямого й непрямого впливу алкоголю на метаболізм нуклеїнових кислот, білків, ліпідів, вуглеводів у сім'яниках. Ці порушення супроводжуються одночасними змінами енергетичного обміну й утворенням низькомолекулярних сполук. Під час реалізації гонадотоксичного ефекту етанолу виникає широка мережа системних перетворень, що стосуються усього комплексу метаболічних взаємозв'язків.

*Ключові слова: етанол, сім'яники, епідидиміси, метаболізм*

---

**А. М. Шаяхметова**

### **Этанол-индуцированная перестройка метаболизма: последствия для репродуктивной системы**

Хорошо известно, что чрезмерное потребление алкоголя ведет к нарушениям основных метаболических путей. Этанол метаболизируется в основном двумя путями – окислительным (главным образом в печени) и не окислительным (в основном, во внепеченочных тканях). Трудно выделить основной механизм, учитывающий все возможные воздействия алкоголя на организм или даже на один конкретный орган. Множество разных механизмов действуют согласованно, отражая спектр реакций организма на бесчисленное количество прямых и непрямых эффектов этилового спирта. Невозможно игнорировать существующую специфику метаболических процессов в гонадах, характерных только для этих органов, и факторов, влияющих на конечный результат. Прежде всего, это: а) высокая зависимость всех обменных процессов в этих органах от продукции и функционирования гормонов; б) возрастные особенности биотрансформации; в) половые различия скорости и характера метаболических процессов. В представленном обзоре сделана попытка изложить известные на сегодня данные о метаболических изменениях в мужских половых органах, вызываемых алкоголем, и объяснить некоторые механизмы тестикулярной токсичности этанола. Побочные эффекты этанола на мужские гонады многочисленны, серьезны и влияют на все без исключения метаболические процессы. Степень относительного значения этих эффектов для сохранения структуры и функций гонад и обратимости отрицательных изменений зависит от времени экспозиции, дозы и режима потребления этанола, а также от возраста, физиологического состояния и сопутствующих факторов. Сейчас накоплены многочисленные данные в отношении прямого и опосредованного воздействия алкоголя на метаболизм нуклеиновых кислот, белков, липидов, углеводов в семенниках. Эти нарушения сопровождаются одновременными изменениями энергетического обмена и образованием низкомолекулярных соединений. При реализации гонадотоксического эффекта этанола возникает широкая сеть системных преобразований, касающихся всего комплекса метаболических взаимосвязей.

*Ключевые слова: этанол, семенники, эпидидимисы, метаболизм*

**G. M. Shayakhmetova**

### **Ethanol-induced metabolism alteration: consequences for reproductive function**

It is well known that excessive consumption of alcohol leads to abnormalities in the main metabolic pathways. Basically ethanol is metabolized by two ways – oxidative (mainly in the liver) and not oxidative (mainly, in extrahepatic tissues). It is difficult to mark out the main mechanism that takes into account all possible effects of alcohol on the organism, or even on one particular organ. Many different mechanisms act in concord, reflecting the spectrum of the organism's reactions to the numberless direct and indirect effects of ethyl alcohol. It is impossible to ignore the existing specificity of metabolic processes in gonads, which is characteristic only for these organs, and factors affecting the final result. First of all, there are: a) all metabolic processes in these organs are in the high dependence on the production and functioning of hormones; b) age features of biotransformation; c) sexual differences in the speed and nature of metabolic processes.

In this review, we have made an attempt to present the known today data on metabolic changes in the male reproductive organs caused by alcohol and to explain some mechanisms of ethanol testicular toxicity. The side effects of ethanol on male gonads are numerous, serious and affect all metabolic processes in these organs without exception. The degree of relative importance of these effects for the gonads' structure and functions maintenance and the reversibility of negative changes depends on the exposure time, dose and mode of ethanol consumption, as well as on age, physiological status and concomitant factors. Numerous data have now been accumulated regarding the direct and indirect effects of alcohol on the metabolism of nucleic acids, proteins, lipids, carbohydrates in the testes. These abnormalities are accompanied by simultaneous changes in energy metabolism and the formation of low-molecular compounds. When the gonadotoxic effect of ethanol is realized, a wide network of systemic transformations arises, and it involves the whole complex of metabolic interrelations.

*Key words: ethanol, testicles, epididymis, metabolism*

---

*Надійшла: 21 листопада 2017 р.*

**Контактна особа:** Шаяхметова Г. М., ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Е. Потьє, м. Київ, 03057. Тел.: +38 0 44 456 42 56.