

Вплив метформіну на морфофункціональні характеристики сім'яників щурів за метаболічного синдрому, що розвинувся в ювенільному віці

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

Ключові слова: метаболічний синдром, щури, гонади, метформін

Сьогодні не викликає сумніву той факт, що корені метаболічних порушень лежать у дитячому та підлітковому віці [1, 2]. Стрімке розповсюдження ожиріння, особливо в розвинених країнах, призводить до суттєвого збільшення кількості дітей і підлітків, що мають ознаки інсулінорезистентності та ризик метаболічних порушень [3]. Зниження рівня тестостерону (андрогенний дефіцит) – новий суттєвий компонент патогенезу метаболічного синдрому (МС) у чоловіків, що визначає важливу з точки зору медицини, демографії та соціології проблему порушення статевої функції в чоловіків молодого та середнього віку, що страждають на МС та ожиріння [4, 5]. У попередніх дослідженнях нами показано, що МС в ювенільний період розвитку самців щурів призводить до суттєвих порушень морфофункціонального стану сім'яників уже в пубертатному віці [6]. Не зважаючи на те, що в основі лікування ожиріння є поєднання дієтотерапії та дозованих фізичних навантажень, на практиці використання лише таких методів часто є малоефективним, що спонукає вдаватись до фармакотерапії. До лікарських засобів першої лінії належить метформін – препарат класу бігуанідів, що активує чутливість до інсуліну, і, як правило, застосовується на початку лікування гіперглікемії в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та надлишковою масою тіла [7]. Проте дані щодо впливу метформіну на репродуктивну функцію є досить неоднозначними [8, 9].

Мета дослідження – експериментальне вивчення впливу метформіну на стан гонад і репродуктивну функцію самців щурів за МС, що розвинувся в ювенільному віці.

Матеріали та методи. План досліджень був розглянутий та схвалений Комітетом з біоетики ДУ «Інститут фармакології та лікарської токсикології НАМН України»; усі процедури, пов'язані з гуманним поводженням з тваринами та їхнім використанням у експериментах, були дотримані.

Для відтворення моделі МС у експериментах було використано фруктозу кристалічну харчову (виробник – Туреччина, постачальник – Голландія, серія LS2P00251506-247). У дослідженнях використовували самців щурят-відьомішів з початковою масою тіла (50–70) г, віком 3 тижні. Крім того, для парування з самцями використовували відгінних статевозрілих самиць масою тіла (160–180) г. Тварини були надані розплідником ПП «Біомодельсервіс». Щурів утримували в стандартних умовах віварію за температури 22–24 °С та відносної вологості 30–70 %, з вільним доступом до корму та води. Тварин було розподілено методом рандомізації на 3 групи по 10 щурят у кожній: 1 група – контроль – тварини, що отримували питну воду; 2 група – тварини, які замість питної води отримували 10 % розчин фруктози протягом 60 днів [10]; 3 група – тварини, які замість питної води отримували 10 % розчин фруктози, та внутрішньошлунково зондом вводили метформін у дозі 266 мг/кг маси тіла в 1% крохмальному гелі протягом останніх 30 днів експерименту. Зазначена доза (з урахуван-

ням коефіцієнта видової чутливості) застосовується в людини [11]. Через 42 дні від початку експерименту щурів парували з інтактними самицями у співвідношенні самець : самиця – 1 : 1 протягом 2–3 естральних циклів для визначення фертильності. Після закінчення терміну парування самців під легким ефірним наркозом піддавали евтаназії дислокацією шийних хребців. Для морфологічних досліджень брали лівий сім'яник та епідидиміс. Підготовку препаратів для гістологічного аналізу проводили згідно з [12]. Гістологічні зрізи (6 мкм) фарбували гематоксиліном і еозином. Вивчали функціональний стан сперматозоїдів, використовуючи суспензію клітин придатка сім'яника, яку готували з дотриманням стандартних методичних вимог [13].

Вплив фруктози та метформіну на запліднювальну здатність самців-щурів визначали за формулою 1:

$$\frac{\text{число вагітних самиць}}{\text{число самиць, парованих зі самцями}} \times 100 \% . (1)$$

Визначали вплив МС на процес сперматогенезу в звивистих каналцях сім'яників за такими показниками: середня кількість нормальних сперматогоній у 20 поперечних зрізах каналців; відносна кількість каналців у 12-й стадії сперматогенезу (аналізували 100 каналців); індекс сперматогенезу за формулою 2:

$$\text{Індекс сперматогенезу} = \frac{\sum A}{100} , (2)$$

де А – число стадій у кожному каналці;

100 – число підрахованих каналців.

Крім того, звертали увагу на якісні зміни сперматогенного епітелію: відшарування епітелію від базальної мембрани, наявність ділянок у каналцях, позбавлених клітин («вікна»), деформація окремих сім'яних каналців, деструктивні зміни в сперматозоїдах.

Рівень загального тестостерону, фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормонів у сироватці крові визначали, використовуючи набори Testosterone ELISA, LG ELISA та FSG ELISA виробництва DRG Instruments GmbH (Німеччина) методом твердофазного імуно-

ферментного аналізу згідно з інструкцією виробника. Вимірювання оптичної щільності калібраторів і зразків проводили на мікропланшетному ридері BioTek (США).

Статистичний аналіз результатів експерименту проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Дані наводили як середнє значення \pm похибка середнього ($M \pm m$). Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично вірогідною при значенні $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Репродуктивна функція підлітків є однією з найчутливіших в організмі, що тонко реагує на різні зовнішні впливи. Захворювання в дитячому та підлітковому віці є причиною майже половини випадків чоловічої інфертильності, оскільки саме в ці вікові періоди відбувається формування репродуктивної функції.

Беручи до уваги, що для МС характерним є порушення рівня статевих гормонів [15], нами було досліджено вміст тестостерону, лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів у сироватці крові щурів, у тому числі й за введення метформіну. Під контролем фолікулостимулюючого гормону знаходиться розвиток сім'яників і сім'яних каналців, утворення глобулярного білка, а також запуск процесу сперматогенезу. Лютеїнізуючий гормон стимулює продукування тестостерону й відповідає за правильне дозрівання сперматозоїдів. Вони активно взаємодіють між собою, підтримуючи необхідну концентрацію один одного. Порушення їхнього співвідношення є важливим фактором розвитку гормональної патології [16]. Згідно з даними, наведеними в таблиці 1, у самців з МС на 28 % знижувався рівень вільного тестостерону в сироватці крові порівняно з контролем за одночасного дворазового збільшення вмісту лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів.

Отримані результати можуть свідчити про порушення синтезу статевих гормонів, недостатність функцій статевих залоз і розвиток гіпогонадізму [15]. Уведення метформіну не виявило позитивного впливу на рівень тестостерону

Уміст статевих гормонів у сироватці крові щурів самців з метаболічним синдромом, що розвинувся в ювенільному віці, та за умов введення метформіну ($M \pm m$, $n = 10$)

Показник	Експериментальна група		
	контроль	метаболічний синдром	метаболічний синдром + метформін
Тестостерон, нмоль/л	14,96 ± 1,17	10,76 ± 0,23*	10,31 ± 1,04*
Лютеїнізуючий гормон, нг/мл	0,30 ± 0,07	0,65 ± 0,06*	0,30 ± 0,07#
Фолікулостимулюючий гормон, нг/мл	0,10 ± 0,20	0,20 ± 0,02*	0,27 ± 0,06*

та фолікулостимулюючого гормону, але нормалізувало вміст лютеїнізуючого гормону в сироватці крові. Хоча в цьому разі співвідношення останніх суттєво відрізнялось від контролю, що свідчить про збереження дисфункції чоловічих статевих гормонів у щурів.

За індукції МС в ювенільному віці не спостерігали зниження запліднювальної здатності щурів-самців порівняно з контролем. Одночасно кількість вагітних інтактних самиць, спарованих з самцями дослідної групи, що отримували метформін, виявилася найнижчою (табл. 2).

Дослідження стану гонад щурів, у яких МС розвинувся в ювенільному віці, виявило зниження маси придатків сім'яників на 9 % порівняно з контролем, що узгоджується з результатами мікроскопічного аналізу епідидимальної суспензії (табл. 3), згідно з якими кількість сперматозоїдів на 16 % менша порівняно з даними контролю. Уведення метформіну не сприяло корекції даних показників. Більше того, у тварин даної групи спостерігали певне зниження абсолютної маси та

збільшення відносної маси сім'яників порівняно з контролем (табл. 3).

У регуляції забезпечення належного розвитку та дозрівання сперматозоїдів і надбання ними критичних функціональних характеристик – поступального руху та запліднювального потенціалу – значну роль відіграє біохімічне оточення ячок і епідидимісів. За умов МС можливе порушення метаболічних процесів, внаслідок чого змінюватимуться енергетичні властивості сперматозоїдів та їхня рухливість. Ряд досліджень вказує, що суттєве зниження рухливості сперматозоїдів асоціюється з безпліддям, навіть у разі незмінного відсотка рухливих сперматозоїдів [17]. Показники, що опосередковано свідчать про енергетичні можливості сперматозоїдів (характер рухової активності, тривалість руху) та їхню стійкість до змін оточуючого середовища (осморезистентність), що наведені в таблиці 4, вказують на відсутність нормалізуючого впливу метформіну на функціональний стан сперматозоїдів щурів самців з МС, що розвинувся в ювенільному віці.

Таблиця 2

Індекс запліднювальної здатності щурів самців з метаболічним синдромом, що розвинувся в ювенільному віці, та за умов введення метформіну самицям

Група самців	Кількість парованих самиць	Кількість вагітних самиць	Індекс запліднювальної здатності, %
Контроль	50	44	88
Метаболічний синдром	50	49	98
Метаболічний синдром + метформін	10	8	80

Таблиця 3

Деякі показники стану гонад щурів самців з метаболічним синдромом, що розвинувся в ювенільному віці, та за умов уведення метформіну ($M \pm t, n = 10$)

Показник	Експериментальна група		
	контроль	метаболічний синдром	метаболічний синдром + метформін
Маса сім'яників, г	3,49 ± 0,08	3,20 ± 0,09	3,16 ± 0,05*
Відносна маса сім'яників, г/100 г маси тіла	1,17 ± 0,03	1,28 ± 0,05	1,26 ± 0,03*
Об'єм сім'яників, см ³	2,94 ± 0,14	2,69 ± 0,05	2,67 ± 0,10
Маса епідидимісів, г	0,97 ± 0,03	0,88 ± 0,03*	0,85 ± 0,02*
Відносна маса епідидимісів, г/100 г маси тіла	0,33 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,340 ± 0,007
Кількість сперматозоїдів, млн/мл	70,26 ± 6,96	52,57 ± 3,19*	58,71 ± 4,58

Примітка. Тут і в табл. 5: * $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

Таблиця 4

Функціональний стан сперматозоїдів щурів самців з метаболічним синдромом, що розвинувся в ювенільному віці, та за умов введення метформіну ($M \pm t, n = 10$)

Експериментальна група	Показник	
	час рухливості, хв	осморезистентність, % NaCl
Контроль	368,86 ± 21,92	2,43 ± 0,17
Метаболічний синдром	305,78 ± 33,88	2,17 ± 0,27
Метаболічний синдром + метформін	296,22 ± 33,23	2,11 ± 0,07

Гістологічна картина гонад контрольних щурів показала, що сім'яники зовні були покриті білковою оболонкою з щільної колагенової тканини з прошарками еластичних волокон. Білкова оболонка утворювала перегородки – септи, що поділяють сім'яник на часточки. Основою кожної з часточок була пухка сполучна тканина, у масі якої розташовані елементи паренхіми, утворені звивистими сім'яними каналцями. На поперечних зрізах гонад звивисті сім'яні каналці округлої чи еліпсоподібної форми, у них спостерігався активний сперматогенез. Канальці мали нормальну будову, статеві клітини різних стадій диференціювання розміщувались у них концентричними шарами. На власній оболонці каналців розміщувалась значна кількість сперматогоній: дрібних клітин з інтенсивно базофільними ядрами. Серед сперматогоній часто зустріча-

лись мітози. Глибше в просвіті каналця розташовані сперматоцити I і II порядку, вони були більших розмірів з кулястими ядрами, заповнені глибокими хроматину. Далі виявлялись сперматиди та спермії. В інтерстиціальній тканині власної оболонки звивистих каналців не спостерігали збільшення сполучнотканинних волокон і клітинних елементів. В органі не відмічали дистрофічні зміни, гемодинамічні порушення та запальну реакцію (рис. 1). Слід відмітити, що в окремих тварин у поодиноких сім'яних каналцях зустрічались злучені епітеліальні клітини.

Мікроскопічний аналіз сім'яників тварин, що споживали 10 % розчин фруктози, показав, що більшість каналців була патологічно не змінена. Але в деяких з них гермінативний епітеліальний шар – потоншений, виявлено менше сперматогоній та сперматоцитів

I і II порядку (рис. 2). В окремих каналцях сперматогонії та сперматоцити I порядку були дистрофічно змінені.

Нерідко зустрічали каналці з десквамованим епітелієм, серед них виявляли дистрофічно змінені сперматогонії, сперматоцити I порядку, сперматозоїди (рис. 3).

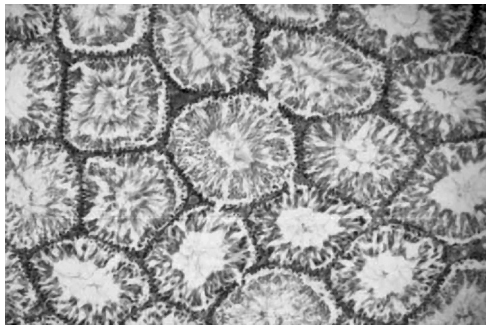


Рис. 1. Сім'яні каналці з незміненим епітелієм в щура контрольної групи. Фарбування гематоксиліном і еозином. $\times 100$

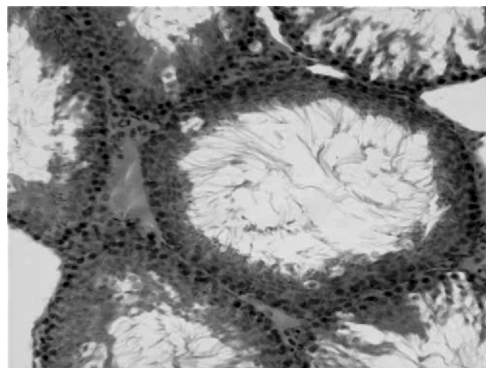


Рис. 2. Зменшення товщини сім'яродного епітелію та його розпушення в щура з метаболічним синдромом. Фарбування гематоксиліном і еозином. $\times 200$

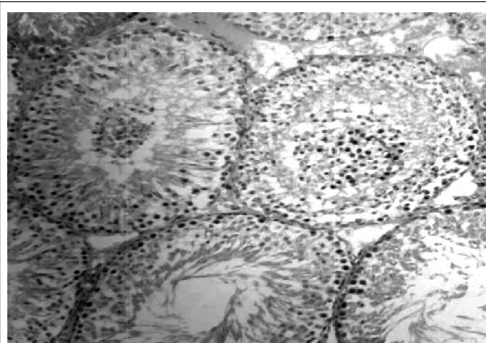


Рис. 3. Десквамований епітелій в сім'яних каналцях щура з метаболічним синдромом. Фарбування гематоксиліном і еозином. $\times 200$

За мікроскопічного дослідження сім'яників тварин за умов введення метформіну на тлі МС виявлено аналогічні патоморфологічні зміни, характерні для таких у сім'яниках тварин без лікування. Зокрема, зустрічали каналці з потоншеними шарами сперматоцитів I і II порядку (рис. 4).

Осередковано, в окремих сім'яних каналцях виявлено дистрофічні зміни в сперматогоніях і сперматоцитах I порядку (рис. 5).

Слід також відмітити, що в чотирьох з шести тварин цієї групи спостерігалось повнокров'я судин, а в одного щура – значне повнокров'я та набряк міжканальцевої сполучної тканини (рис. 6).

Згідно з даними таблиці 5, індекс сперматогенезу, що відтворює стан збереження різних типів клітин спермато-

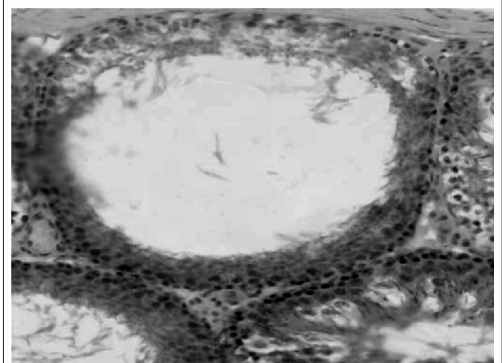


Рис. 4. Потоншений шар сперматогенного епітелію в каналці сім'яника тварини, якій на тлі метаболічного синдрому вводили метформін. Фарбування гематоксиліном і еозином. $\times 200$

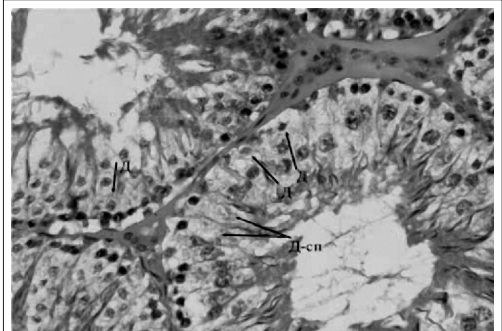


Рис. 5. Дистрофічні зміни в сперматогоніях (Д) і сперматоцитах I порядку (Д-сп) у щура, якому на тлі метаболічного синдрому вводили метформін. Фарбування гематоксиліном і еозином. $\times 400$

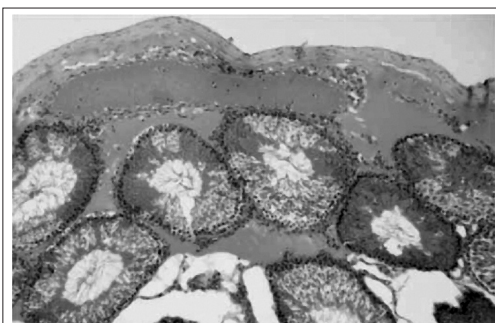


Рис. 6. Виражене розширення, повнокров'я судини та набряк міжканальцевої сполучної тканини в щура, якому на тлі метаболічного синдрому вводили метформін. Фарбування гематоксиліном і еозином. $\times 100$

генного епітелію в сім'яниках щурів з МС, індукованим у ювенільному віці, вірогідно знижувався порівняно з контрольною групою, також на 21 % зменшувалося число сперматогоній, спостерігали виражену тенденцію до збільшення кількості каналців зі злущеним епітелієм. Описані зміни є ознаками дистрофічного процесу в гонадах і свідчать про погіршення процесу сперматогенезу.

Уведення метформіну, загалом, не справляло коригуючого впливу на кількісні показники сперматогенного епітелію (табл. 5).

Мікроскопії придатків сім'яників контрольних тварин виявляла каналці різних розмірів і форми, розділені між собою прошарками пухкої сполучної тканини з помірно повнокровними судинами. Стінка каналців придатка була вистелена незміненим двоярдним епітелієм, представленим високими

призматичними, частково кубічними клітинами. В епітеліоцитах розміщувалися круглі ядра, заповнені дрібними гранулами хроматину. В ядрах містилося по одному ядерцю, які інтенсивно фарбувались гематоксиліном. Епітеліальний шар епідидимальних каналців був оточений волокнистою оболонкою. Просвіт каналців – широкий, заповнений значною кількістю сперматозоїдів (рис. 7).

У тварин з МС мікроскопічне дослідження придатків сім'яників виявило поодинокі дистрофічно змінені епітеліальні клітини, які характеризувались вакуолізацією цитоплазми та пікнозом ядер. У п'яти з шести дослідних тварин осередковано в каналцях сім'явиносних протоків епідидимісів спостерігався застій сперми (рис. 8).

Суттєвої різниці в морфологічній картині епідидимісів тварин, яким на тлі МС вводили метморфін, порівняно з нелікованими щурами не спостерігали (рис. 9).

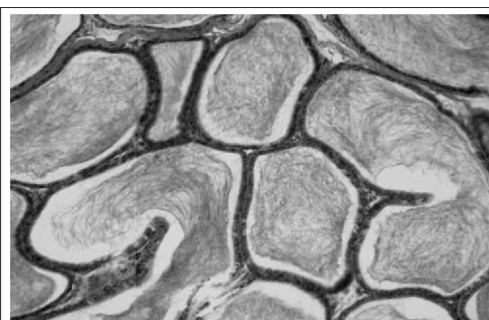


Рис. 7. Структурні елементи каналців придатку сім'яника контрольних тварин не змінені. Фарбування гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Таблиця 5

Морфометричні показники стану сперматогенного епітелію в щурів самців з метаболічним синдромом, що розвинувся в ювенільному віці, та за умов введення метформіну ($M \pm m, n = 10$)

Показник	Експериментальна група		
	контроль	метаболічний синдром	метаболічний синдром + метформін
Індекс сперматогенезу	3,44 \pm 0,01	3,36 \pm 0,02*	3,41 \pm 0,01
Число сперматогоній	76,92 \pm 0,36	61,0 \pm 1,21*	62,880 \pm 1,075*
Кількість каналців з 12-ю стадією циклу сперматогенного епітелію, %	3,17 \pm 0,31	2,50 \pm 0,20	1,18 \pm 0,54
Злущений епітелій, %	1,33 \pm 0,21	2,0 \pm 0,20	1,0 \pm 0,37

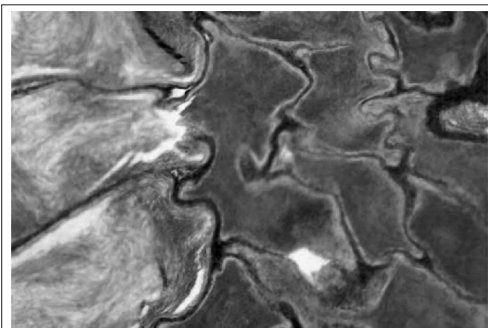


Рис. 8. Осередкований застій сперми в окремих каналцях протоків епідидиміса щура з метаболічним синдромом. Фарбування гематоксиліном і еозином. × 100

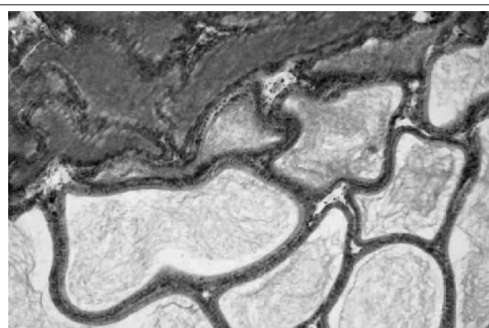


Рис. 9. Застій сперми в деяких каналцях протоків епідидиміса в щура, якому на тлі метаболічного синдрому вводили метформін. Фарбування гематоксиліном і еозином. × 100

Отже, проведене патоморфологічне дослідження статевих органів (сім'яників, епідидимісів) білих щурів показало, що застосування метформіну на тлі МС не чинило коригуючого впливу на розвиток патологічних процесів у репродуктивних органах самців.

Висновки

1. У самців щурів пубертатного віку за експериментального МС протягом ювенільного періоду розвитку зареєстровано порушення синтезу статевих гормонів і розвиток гіпогонадізму. Уведення метформіну не виявило позитивного впливу на рівень тестостерону та не призводило до нормалізації співвідношення фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів.
2. Уведення метформіну самцям щурів з МС, що розвинувся в ювенільному віці, не сприяло корекції таких порушень морфофункціональних показників стану гонад, як зменшення маси придатків сім'яників, кількості сперматозоїдів, часу рухливості, числа

сперматогоній, кількості каналців з 12-ю стадією циклу сперматогенного епітелію.

3. За даними гістологічного аналізу застосування метформіну на тлі МС не чинило коригуючого впливу на гістологічну картину сім'яників та епідидимісів. У щурів даної групи порівняно з контролем спостерігали зменшення товщини шару сперматогенного епітелію в каналцях сім'яника, дистрофічні зміни в сперматогоніях і сперматоцитах I порядку, повнокров'я судин, набряк міжканалцевої сполучної тканини, застій сперми в деяких каналцях протоків епідидиміса.
4. Отже, введення самцям щурів цукрознижуючого лікарського засобу класу бігуанідів, метформіну, не сприяло корекції порушень морфофункціонального стану гонад, що виникли внаслідок МС в ювенільному віці. Це свідчить про доцільність додаткового застосування метаболічних препаратів з гонадопротекторною дією за фармакотерапії МС.

1. Validation of metabolic syndrome score by confirmatory factor analysis in children and adults and prediction of cardiometabolic outcomes in adults / A. Viitasalo, T. A. Lakka, D. E. Laaksonen [et al.] // *Diabetologia*. – 2014. – V. 57, № 5. – P. 940–949.
2. *Russ K.* Developmental Exposure to Environmental Chemicals and Metabolic Changes in Children / K. Russ, S. Howard // *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care*. – 2016. – pii: S1538-5442(16)30036-0. doi: 10.1016/j.cppeds.2016.06.001.
3. *Landgraf K.* Evidence of early alterations in adipose tissue biology and function and its association with obesity-related inflammation and insulin resistance in children / K. Landgraf, D. Rockstroh, I. V. Wagner // *Diabetes*. – 2015. – V. 64, № 4. – P. 1249–1261.
4. *Kasturi S. S.* The metabolic syndrome and male infertility / S. S. Kasturi, J. Tannir, R. E. Brannigan // *J. Androl.* – 2008. – V. 29, № 3 – P. 251–259.
5. Metabolic syndrome in white European men presenting for primary couple's infertility: investigation of the clinical and reproductive burden / E. Ventimiglia, P. Capogrosso, M. Colicchia [et al.] // *Andrology*. – 2016. – V. 4, № 5. – P. 944–951.

6. Ткаченко О. Є. Морфологічні порушення у сім'яниках і епідидимісах щурів з метаболічним синдромом, що розвинувся в ювенільному віці / О. Є. Ткаченко, А. В. Матвієнко, В. М. Коваленко // Досягнення біології та медицини. – 2017. – № 2. – С. 14–17.
7. Metformin and male reproduction: effects on Sertoli cell metabolism / M. G. Alves, A. D. Martins, C. V. Vaz [et al.] // Br. J. Pharmacol. // 2014. – V. 171, № 4. – P.1033–1042.
8. Impact of Metformin on Male Reproduction / C. Ferreira, M. Sousa, A. Rabaç [et al.] // Current Pharmaceutical Design . – 2015. – V. 21. – P. 3 621–363.
9. Effect of metformin on the fertilizing ability of mouse spermatozoa / M. J. Bertoldo, M. Faure, Dupont, P. Froment // Criobiology. – 2014. – V. 68, № 2. – P. 262–268.
10. (-)-Epicatechin mitigates high fructose-associated insulin resistance by modulating redox signaling and endoplasmic reticulum stress / A. Bettaieb, M. A. Vazquez Prieto, C. Rodriguez Lanzi [et al.] // Free radical. biology & medicine. – 2014. – V. 72. – P. 247–256.
11. Guidance for Industry and Reviewers Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers US. Of Department of Health and Human Services, FDA, CDER and CBER (Вусуьик 2002) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
12. Creasy Fixation of Testes and Eyes Using a Modified Davidson's Fluid: Comparison with Bouin's Fluid and Conventional Davidson's Fluid / J. R. Latendresse, A. R. Warbritton, H. Jonassen, D. M. Creasy // Toxicologic Pathology. – 2002. – V. 30, № 4. – P. 524–533.
13. Male reproductive toxicology (Chapter 16). In: Maines MD (Ed.), Current Protocols in Toxicology. - John Wiley & Sons Inc.: New York, 2005. – 2058 p.
14. Курашова Н. А. Оценка репродуктивного потенциала мужского населения / Н. А. Курашова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – V. 2, № 96. – С. 104–108.
15. Hammond G. L. Sex Hormone-Binding Globulin and the Metabolic Syndrome / G. L. Hammond // Male Hypogonadism. – Springer International Publishing. – 2017. – P. 305–324.
16. Роживанов Р. В. Синдром гіпогонадізма у мужчин / Р. В. Роживанов // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 30–34.
17. Principles and Methods of Toxicology: 4 thissue ed. [Ed. A. Wallace Hayes]. – New York : Taylor & Francis, 2001. – 1887 p.

В. М. Коваленко, О. Є. Ткаченко, Г. М. Шаяхметова, А. В. Матвієнко
Вплив метформіну на морфофункціональні характеристики сім'яників щурів
за метаболічного синдрому, що розвинувся в ювенільному віці

Мета дослідження – експериментальне вивчення впливу метформіну на стан гонад і репродуктивну функцію самців щурів за метаболічного синдрому (МС), що розвинувся в ювенільному віці.

Визначали рівень загального тестостерону, фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у сироватці крові, запліднювальну здатність самців-щурів, функціональний стан сперматозоїдів, морфометричні показники сперматогенезу в сім'яниках, структуру сперматогенного епітелію, проводили гістологічний аналіз гонад та придатків сім'яників. Статистичний аналіз результатів здійснювали за t-критерієм Стюдента. Різницю вважали статистично вірогідною за $p < 0,05$.

У щурів пубертатного віку за експериментального МС протягом ювенільного періоду розвитку зареєстровано порушення синтезу статевих гормонів і розвиток гіпогонадізму. Уведення метформіну не виявило позитивного впливу на рівень тестостерону та не призвело до нормалізації співвідношення фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів. У результаті проведених досліджень встановлено, що введення метформіну самцям щурів з МС, що розвинувся в ювенільному віці, не сприяло корекції морфофункціональних показників стану гонад, не виявило ефективності щодо покращання гістологічної картини сім'яників та епідидимісів.

Отже, метформін не здатен попереджати відтермінований негативний вплив на структурно-функціональні показники гонад самців щурів за метаболічного синдрому, що мав місце в ювенільному віці. Це свідчить про доцільність додаткового застосування метаболічних препаратів з гонадопротекторною дією за фармакотерапії МС.

Ключові слова: метаболічний синдром, щури, гонади, метформін

В. Н. Коваленко, А. Е. Ткаченко, А. М. Шаяхметова, А. В. Матвієнко
Влияние метформина на морфофункциональные характеристики семенников
крыс с метаболическим синдромом, развившемся в ювенильном возрасте

Цель исследования – изучение влияния метформина на состояние гонад и репродуктивную функцию самцов крыс при метаболическом синдроме (МС), развившемся в ювенильном возрасте.

Определяли уровень тестостерона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в сыворотке крови, исследовали оплодотворяющую способность, функциональное состояние сперматозоидов, морфометрические показатели сперматогенеза, проводили гистологический анализ гонад и придатков семенников. Статистический анализ результатов проводили с использованием t-критерия Стюдента. Разницу между показателями считали статистически достоверной при значении $p < 0,05$.

У крыс пубертатного возраста в результате МС в ювенильном периоде развития выявлено нарушение синтеза половых гормонов. Введение метформина не выявило положительного влияния на уровень тестостерона и нормализацию соотношения фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Применение метформина у самцов крыс с МС, развившемся в ювенильном возрасте, не способствовало коррекции морфофункциональных показателей состояния гонад и улучшению гистологической картины семенников и эпидидимисов.

Следовательно, метформин не способен предупреждать негативное влияние МС в ювенильном возрасте на структурно-функциональные показатели гонад самцов крыс. Это свидетельствует о целесообразности применения при фармакотерапии МС дополнительно метаболитных препаратов с гонадопротекторным действием.

Ключевые слова: метаболический синдром, крысы, гонады, метформин

V. N. Kovalenko, A. E. Tkachenko, A. M. Shayakhmetova, A. V. Matvienko
Impact of metformin on testis morpho-functional characteristics in male rats induced by metabolic syndrome developed at the juvenile age

Purpose of the study was to test effect of metformin on the gonad state and the reproductive function of male rats at the metabolic syndrome (MS) that developed at the juvenile age.

The levels of total testosterone, follicle-stimulating and luteinizing hormones in the blood serum were determined, fertility, functional state of the spermatozoa, morphometric parameters of spermatogenesis in the testes, the spermatogenic epithelium structure, histological analysis of the gonads and epididymis were studied. Statistical analysis of the results was carried out according to Student's t-test. The difference between the parameters was considered statistically significant at $p < 0,05$.

In rats puberty age due to MS in the juvenile period, there was a disturbance of sex hormones synthesis. The metformin administration did not reveal a positive effect on testosterone levels and the follicle-stimulating / luteinizing hormones ratio normalization. Using of metformin in male rats with MS, developed at the juvenile age, did not insure to the correction of morpho-functional indicators of the gonad condition, it did not reveal any efficacy in improving the histological picture of the testes and epididymis.

Thus, metformin is not able to prevent a negative effect of MS, which occurred in the juvenile age, on the structural and functional parameters of rat male gonads. This indicates the advisability of additional use of metabolic drugs with gonadoprotective action in the pharmacotherapy of MS.

Key words: metabolic syndrome, rats, gonads, metformin

Надійшла: 24 лютого 2018 р.

Контактна особа: Коваленко Валентина Миколаївна, доктор біологічних наук, професор, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 93 253 88 84. Електронна пошта: Kovalenko_toxy@yahoo.com