

ПОРУШЕННЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

С.І. Українська, О.М. Калейнікова, Т.В. Блашків

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна

Ключові слова:
сперматогенез, сперматид, сперматоцит, сперматозоїд, хронічна хвороба нирок.

Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, №3 (77). С. 60 - 67.

DOI:10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.9

E-mail:
prez@nas.gov.ua

Мета роботи – оцінити порушення сперматогенезу за умов експериментальної хронічної хвороби нирок (ЕХХН).

Матеріали та методи. Дослідження виконано двома серіями експериментів на самцях миші з ЕХХН, модель якої створена шляхом імунізації тварин гомогенатом нирки. Перша серія експериментів присвячена вивченню кількості сперматозоїдів (концентрація сперматозоїдів (млн/мл)) і кількості аномальних форм спермій; співвідношення клітин різних генерацій сперматогенного епітелію (%) у сім'яниках; шляхів клітинної загибелі клітин сім'яників і придатків сім'яників (епідидиміса) (сперматоцитів (первинні) і сперматозоїдів). Фертильні якості самців оцінено в другій серії експериментів, після підсадки їх до інтактних самиць. Досліджено: пре- і постімплантаційну ембріональну смертність та кількість живих плодів, що припадають на одну самицю. Результати досліджень зіставлено з показниками тварин контрольних груп для кожної серії.

Результати. Вірогідних змін кількості сперматозоїдів за умов ЕХХН не виявлено ($p > 0.05$). Встановлено збільшення кількості аномальних сперматозоїдів (на 22%) і сперматозоїдів із первинними аномаліями ($p < 0.05$). Серед генерацій клітин сім'яників встановлено зменшення кількості сперматид, живих сперматоцитів (первинних) (на 15%), при зростанні числа клітин з ознаками апоптозу та некрозу ($p < 0.05$). Кількість живих клітин епідидимісу (сперматозоїдів) також знижувалася (на 17,8%), при зростанні числа клітин з апоптозом та некрозом ($p < 0.05$). Спостерігалось збільшення пре- і постімплантаційної смертності ембріонів ($p < 0.05$), зменшення кількості живих плодів ($p < 0.05$).

Висновки. За умов чотирикратного введення гомогенату нирки (ЕХХН) відбувається порушення сперматогенезу у самців миші. Застосований нами спосіб моделювання uszkodження нирки в подальшому може бути використаний як для встановлення особливостей та розкриття можливих патогенетичних ланок розвитку порушення сперматогенезу за умов хронічної хвороби нирок, так і для пошуку ефективних способів його корекції.

Ключевые слова:
сперматогенез, сперматид, сперматоцит, сперматозоид, хроническая болезнь почек.

Клиническая и экспериментальная патология 2021. Т.20, №3 (77). С. 60 - 67.

НАРУШЕНИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

С.И. Украинская, А.Н. Калейникова, Т.В. Блашків

Цель работы – оценка нарушения сперматогенеза в условиях экспериментальной хронической болезни почек (ЭХБП).

Материалы и методы. Исследование выполнено двумя сериями экспериментов на самцах мыши с ЭХБП, модель которой была создана путем иммунизации животных гомогенатом почки. Первая серия экспериментов посвящена изучению количества сперматозоидов (концентрация сперматозоидов (млн/мл)) и количества аномальных форм сперматозоидов; соотношению клеток разных поколений сперматогенного эпителия (%) в семенниках; путей клеточной гибели клеток семенников и придатков семенников (эпидидимиса) (сперматоцитов (первичные) и сперматозоидов). Фертильные качества самцов оценены во второй серии экспериментов, после подсадки их к интактным самкам. Исследована: пре- и постимплантационная эмбриональная смертность и количество живых плодов, приходящихся на одну самку. Результаты исследований сопоставлены с показателями животных контрольных групп для каждой серии.

Результаты. Достоверных изменений количества сперматозоидов в условиях ЭХБП не обнаружено ($p > 0.05$). Установлено увеличение количества аномальных сперматозоидов (на 22%) и сперматозоидов с первичными аномалиями ($p < 0.05$). Среди генерацій клеток семяников установлено уменьшение количества сперматид, живых сперматоцитов (первичных) (на 15%), при увеличении числа клеток с признаками апоптоза и некроза ($p < 0.05$). Количество живых клеток эпидидимиса (сперматозоидов) также снижалась (на 17,8%), при увеличении

числа кліток з ознаками апоптозу і некрозу ($p < 0.05$). Наблюдалось збільшення пре- і постімплантаційної смертності ембріонів ($p < 0.05$), зменшення кількості живих плодів ($p < 0.05$).

Висновки. В умовах чотирьохкратного введення гомогенату почки (ЕХБП) відбувається порушення сперматогенезу у самців миші. Застосований нами спосіб моделювання пошкодження почки в подальшому може бути використаний як для встановлення особливостей і розкриття можливих патогенетических ланок розвитку порушення сперматогенезу в умовах хронічної хвороби нирок, так і для пошуку ефективних способів його корекції.

DISORDER OF SPERMATOGENESIS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL CHRONIC KIDNEY DISEASE

S.I. Ukrainka, O.M. Kaluynikova, T.V. Blashkiv

Purpose - to estimate the disorder of spermatogenesis under conditions of experimental chronic kidney disease (EChD).

Material and methods. The study was carried out in two series of experiments on male mice with EChD, the model of which was created by immunizing animals with a kidney homogenate. The first series of experiments was devoted to the study of: sperm count (sperm concentration (mln / ml)) and the number of abnormal sperm forms; the ratio of cells of different generations of spermatogenic epithelium (%) in the testes; pathways of cell death of cells of the testes and epididymis (spermatocytes (primary) and spermatozoa). The fertile qualities of males were assessed in the second series of experiments, after replanting them to intact females. Pre- and post-implantation embryonic mortality and the number of living fetuses per female mouse have been investigated. The research results were compared with the performance of animals in the control groups for each series.

Results. No significant changes in the number of spermatozoa were found under EChD conditions ($p > 0.05$). An increase in the number of abnormal spermatozoa (22%) and those with primary abnormalities ($p < 0.05$) was found. Among the generations of testes cells, a decrease in the number of spermatids and living spermatocytes (primary) (15%) was established, with an increase in the number of cells with apoptosis and necrosis among them ($p < 0.05$). The number of living cells of the epididymis (spermatozoa) also decreased (17.8%), with the growth of cells with apoptosis and necrosis among them ($p < 0.05$). There was an increase in the pre- and post-implantation mortality of embryos ($p < 0.05$); decrease in the number of living fetuses ($p < 0.05$).

Conclusions. Under conditions of four-time treatment with renal homogenate (EChD) there is a disorder of spermatogenesis in male mice. Experimental model of kidney damage, proposed by us, can be useful for studying other aspects and consequences of kidney pathology, and both for establishment of the features and detection of possible pathogenetic links in the development of spermatogenesis disorder under conditions of chronic kidney disease and search of the effective ways to correct it in future.

Key words:
spermatogenesis,
spermatid, spermatocyte,
spermatozoa, chronic
kidney disease.

Clinical and experimental
pathology 2021. Vol.20,
№ 3 (77). P. 60 - 67.

Вступ

Активно проводяться дослідження з проблеми ураження нирок серед чоловіків [1-5]. Хронічною хворобою нирок (ХХН), з уніфікацією підходів до діагностики та лікування захворювань нирок, прийнято називати структурні і функціональні зміни нирок тривалістю 3 міс і більше незалежно від того, які захворювання до них призвели. До ХХН зараховують і зниження швидкості клубочкової фільтрації менше, ніж 60 мл/хв на 1,73 м², що зберігається протягом 3 місяців і більше, навіть якщо немає інших маркерів ушкодження нирок. Принциповою відмінністю поняття хронічної хвороби нирок від хронічної ниркової недостатності є включення в цю категорію пацієнтів, у тому числі і з нормальним функціональним станом нирок [6].

Сьогодні ХХН – один з викликів ХХІ століття – впливає на захворюваність і смертність населення, що виходить за межі нефрології та вимагає спільних

зусиль лікарів багатьох спеціальностей.

У пацієнтів з ХХН поширені порушення репродуктивної та статеві функції. Більше 50% таких пацієнтів обох статей скаржаться на зниження лібідо і неможливість підтримувати нормальне статеве життя [7-9].

Вважають, що генез статевої дисфункції при ХХН – мультифакторний і первинно має органічну природу [10-13].

Вивчення патогенезу статевої дисфункції при ХХН, встановлення особливостей та розкриття можливих патогенетических ланок розвитку є важливим завданням для фізіології і медицини.

Актуальною на сьогодні є оцінка статевої дисфункції при експериментальній хронічній хворобі нирок (ЕХХН) з використанням самців ссавців (мишей), оскільки в опрацьованій нами літературі станом на сьогодні такі дані відсутні.

Мета роботи

Оцінити порушення сперматогенезу за умов експериментальної хронічної хвороби нирок (ЕХХН) за зміною: 1) кількості сперматозоїдів (концентрація сперматозоїдів (млн/мл)) і кількості аномальних форм спермій; 2) співвідношення клітин різних генерацій сперматогенного епітелію (%) у сім'яниках; 3) клітинної загибелі клітин сім'яників і придатків сім'яників (епідидиміса) (сперматоцитів (первинні) і сперматозоїдів); 4) пре- і постімплантаційної ембріональної смертності; 5) кількості живих плодів, що припадають на одну самицю.

Матеріали та методи дослідження

Модель експериментальної хронічної хвороби нирок (ЕХХН) відтворено шляхом імунізації тварин гомогенатом нирки.

Схема імунізації. Імунізацію першого покоління тварин проводили суспензією антигену нирки, отриманої від материнської особи, 4-кратно внутрішньочеревно 1 раз на добу з розрахунку 10 мкл суспензії на 10 г маси миші за схемою: 3 рази з інтервалом між імунізацією в 1 день; 4-й раз (останній) – через 3 тижні.

Експерименти (дві серії) проведені з використанням 32 (16 самців та 16 самок) білих лабораторних мишей лінії Альба (масою 25-30 г) із дотриманням усіх вимог до роботи з лабораторними тваринами (Міжнародна європейська конвенція про захист хребетних тварин, Страсбург, 1986).

Перед початком і під час експерименту оцінювали об'єктивний статус тварин (зовнішній вигляд, загальна рухова активність, потреба в їжі та воді, 2 рази на тиждень визначали масу тіла).

Видільну функцію нирок вивчали за кількістю спонтанних сечовиділень за добу, у разовій порції сечі, використовуючи тест-смужки, визначали білок (діагностичні тест-смужки Citolab для швидкого виявлення білка, «Фармаско», Україна).

Зокрема, у сечі тварин із ЕХХН реєстрували підвищений вміст білка – $0,32 \pm 0,02$ мг/мл порівняно із $0,02 \pm 0,01$ мг/мл у тварин контрольної групи.

Тварин виводили з експерименту шляхом перерізання спинного мозку, дотримуючись правил етаназії.

У першій серії експериментів тварини (самці) були розподілені на групи, яким вводили: I – фізіологічний розчин – контроль (N=8); II – ЕХХН (N=8); N – кількість тварин у групі. На третій день після останнього (четвертого) введення під ефірною анестезією забирали експериментальний матеріал (сім'яники або сім'яники і їх придатки).

У другій серії експериментів тварин розподіляли на ті ж групи, які отримували: I – фізіологічний розчин – контроль (N=8); II – ЕХХН (N=8); N – кількість тварин у групі. На третій день після останнього (четвертого) введення самців підсаджували до самок у співвідношенні 1:2 (самець/самки). Схрещування та подальші маніпуляції з ембріонами проводили за Манк (1990). Забір експериментального матеріалу (яєчники, труби

та матка) у самок мишей проводили під ефірним наркозом на 10/11 день після підсадки самця. Дослід завершували на 24 день після підсадки самця з народженням у контрольних та експериментальних тварин живих новонароджених (мишенят).

Виділення суспензії клітин придатка. Придатки (епідидиміси) виділяли, належним чином очищали у крижаному 0,9% нормальному сольовому розчині, сушили на фільтрувальному папері. Каудальні епідидими кожної тварини розрізали на дрібні частини ножницями і промивали 2 мл фосфатно-буферного сольового розчину (PBS), рН 7,4. Вичікували 5 хвилин і мікропіпеткою під світловим мікроскопом набирали 1 мл суспензії клітин придатка в епандорф.

Оцінка життєздатності сперматозоїдів. Суспензію сперматозоїдів (50 мкл) змішували з рівним об'ємом 1% трипанового синього. Життєздатні клітини залишалися незабарвленими, тоді як нежиттєздатні клітини фарбувалися в синій колір. Вираховували відношення життєздатних клітин до загальної кількості підрахованих клітин як відсоток життєздатності для кожного зразка.

Оцінка кількості сперматозоїдів (концентрація сперматозоїдів, млн/мл) Суспензію сперматозоїдів (100 мкл) поміщали в камеру Горяєва, вираховували концентрацію сперматозоїдів візуально в п'яти великих квадратах кожного з полів під світловим мікроскопом при збільшенні $\times 100$. Для обчислення концентрації підраховували середнє число сперматозоїдів в мільйонах шт на 1 мл ($\times 10^6$).

Оцінка кількості аномальних форм спермій (%). Суспензію сперматозоїдів (100 мкл) поміщали на знежирені скельця і висушували на повітрі, після чого препарати клали на спеціальну підставку над лотком, наносили одну-дві краплини барвника кристалвіолету, витримували 1 хв, потім тричі промивали дистильованою водою, висушували і мікроскопували. У кожній тварини досліджували по 200 клітин: в 15-30 випадкових полях зору визначали відношення нормальних і аномальних клітин.

Сперматозоїди розподіляли на три групи: нормальні (без деформацій структурних елементів клітин), з дефектом головки (включаючи деформацію акросоми), з дефектом хвоста (різні варіанти петель і шпичок). Аномалії сперматозоїдів оцінювали відповідно до класифікацій ряду авторів, узагальненої нами (таблиця 1).

Виділення суспензії клітин сім'яників. Сім'яники (тестикули) декапсулювали, поміщали в 3мл фосфатно-буферного сольового розчину (PBS) рН 7,4, на льодовій подушці, розсікали ножицями на дрібні частини, після чого суміш промивали мікропіпеткою при помірній швидкості. Після цього суспензію клітин фільтрували через тонкий нейлоновий матеріал (розмір сітки 100 мкм). Суспензію клітин центрифугували при (5×10^3 обертів протягом 5 хв) при кімнатній температурі. Супернатант відкидали і осад клітин, суспендованих у свіжому PBS, рН 7,4 використовували для подальшого аналізу.

Оцінка співвідношення клітин різних генерацій сперматогенного епітелію (%). Суспензію

Таблиця 1

Аномалії сперматозоїдів

Норма	Аномалії	
	Первинні	Вторинні
Акросома	Вкорочена Відсутність акросоми Деформована	-
Головка	Деформована	Здвоєна Відсутність головки
Шийка	Спірально закручена	Вигин
Хвіст	-	Вигнутий укорочений Петля на кінці Відсутність хвоста Спірально закручений
Весь сперматозоїд	Численні аномалії Спіраль Клубок	-
Сперматозоїди не зливаються Відокремлені один від одного	Злиття сперміїв	-

сперматозоїдів (100 мкл) поміщали на знежирені скельця і висушували на повітрі, після чого препарати клали на спеціальну підставку над лотком, наносили одну-дві краплини барвника кристалвіолету, витримували 1 хв., потім тричі промивали дистильованою водою, висушували і мікроскопували. У кожній тварині досліджували по 200 клітин у 15-30 випадкових полях зору. Визначали процентне співвідношення клітин різних генерацій сперматогенного епітелію (сперматогоній, сперматоцитів, сперматид), кількість клітин Сертолі.

Метод прижиттєвого подвійного забарвлення флуоресцентними барвниками. Шляхи клітинної загибелі клітин сім'яників (сперматоцитів (первинні)) та сперматозоїдів клітин придатків сім'яників (епідидиміса) вивчали за допомогою методу прижиттєвого подвійного забарвлення флуоресцентними барвниками нуклеїнових кислот Хехст 33342 та йодид пропідіума. Зв'язані з хроматином барвники дають змогу оцінити морфологічні особливості ядерного матеріалу. Здійснювали оцінку не менш як 400 клітин за допомогою люмінесцентного мікроскопа Люмам І-1" (ЛОМО, Росія) з водно-імерсійним об'єктивом х85 та з відеосистемою передачі зображення на комп'ютер.

Ембріональна смертність. Пре- і постімплантаційну смертність ембріонів розраховували за формулами: $((C-A+B)/C) \cdot 100\%$ та $(B/(A+B)) \cdot 100\%$, відповідно. Підраховується: А – кількість живих ембріонів, В – кількість ділянок розсмоктування (кількість загиблих ембріонів), С – кількість жовтих тіл вагітності.

Статистична обробка даних. Перевірку даних на нормальність розподілу проводили за тестом Колмогорова-Смірнова. Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням критерію t Стьюдента за допомогою програми GraphPadPrism Version 5.01 (GPW5-930421-RAG-1368).

Результати виражали як $M \pm SD$ (середнє \pm стандартне відхилення), $p < 0.05$ вважалось статистично вірогідним, n – кількість незалежних повторів.

Етичне схвалення. Дослідження схвалено Етичним комітетом Інституту фізіології ім.О.О.Богомольця, Київ, Україна.

Результати та їх обговорення

Оцінка кількості сперматозоїдів (концентрація сперматозоїдів (млн/мл)) і кількості аномальних форм сперміїв (%). Не встановлено вірогідних змін кількості сперматозоїдів за умов ЕХХН $30,60 \pm 0,95 \times 1 \times 10^3$ (млн/мл) ($p > 0.05$, n=5) порівняно з цією величиною у контролі $36,40 \pm 1,29 \times 1 \times 10^3$ (млн/мл). Встановлено збільшення кількості аномальних сперматозоїдів і сперматозоїдів із первинними аномаліями (%) за умов ЕХХН, відповідно, $39,60 \pm 1,50\%$ ($p < 0.05$, n=5) і $18,00 \pm 0,81\%$ ($p < 0.05$, n=5) порівняно з такими величинами у контролі: $17,60 \pm 1,70\%$ і $5,80 \pm 0,50\%$ відповідно. Реєстрували наступні види первинних аномалій: вкорочена або деформована акросома, деформована головка, спірально закручена шийка, а також злиття сперміїв.

Оцінка співвідношення клітин різних генерацій сперматогенного епітелію (%) у сім'яниках. За умов ЕХХН виявлено зменшення кількості сперматид (%) $41,60 \pm 1,25\%$ ($p < 0.05$; n=5) порівняно з такою величиною у контролі $53,80 \pm 2,58\%$ (таблиця 2).

Оцінка клітинної загибелі клітин сім'яників (первинних сперматоцитів). За умов ЕХХН зменшується кількість живих клітин сім'яників до $72,80 \pm 1,30\%$ ($p < 0.05$, n=5) і зростає кількість апоптичних і некротичних клітин до $16,40 \pm 1,34\%$ ($p < 0.05$; n=5) і $10,80 \pm 1,30\%$ відповідно, ($p < 0.05$; n=5) порівняно з такими ж величинами в контролі (відповідно, $87,80 \pm 1,60\%$, $9,40 \pm 1,14\%$ та $2,80 \pm 0,84\%$) (таблиця 3).

Таблиця 2

Кількість сперматогенних клітин і клітин Сертолі на мазках з гомогенату сім'яників за умов експериментальної хронічної хвороби нирок

Групи тварин	%			
	Сперматогонії	Сперматоцити	Сперматиди	Сертолі
Контроль	10,20±1,25	16,20±1,29	53,80±2,58	4,20±0,50
ЕХХН	9,20±0,81	13,20±1,25	41,60±1,25 *	4,80±0,81

Примітки: * - $p < 0.05$ – вірогідність відмінностей середніх груп даних порівняно з відповідними величинами у контролі; $M \pm \sigma$.

Таблиця 3

Частки живих та загиблих шляхами апоптозу та некрозу клітин сім'яників за умов експериментальної хронічної хвороби нирок

Група тварин	Сперматоцити, %		
	Живі	Апоптичні	Некротичні
Контроль	87,80±1,60	9,40±1,14	2,80±0,84
ЕХХН	72,80±1,30 *	16,40±1,34 *	10,80±1,30 *

Примітки: * - $p < 0.05$ – вірогідність відмінностей середніх груп даних порівняно з такими величинами у контролі; $M \pm \sigma$.

Оцінка клітинної загибелі сперматозоїдів клітин придатків сім'яників (сперматозоїдів). За умов ЕХХН кількість живих клітин епідидиміса знижувалась до 71,60±3,00% ($p < 0.05$, $n=5$), а число апоптотичних і некротичних зростає, відповідно,

15,60±1,78% ($p < 0.05$, $n=5$) та 12,80±1,30% ($p < 0.05$, $n=5$) порівняно з подібними показниками в контролі, відповідно, 89,40±2,90%, 5,80±1,64% та 4,80±1,92% (таблиця 4).

Таблиця 4

Частки живих та загиблих шляхами апоптозу та некрозу клітин придатків сім'яників за умов експериментальної хронічної хвороби нирок

Група тварин	Сперматозоїди, %		
	Живі	Апоптотичні	Некротичні
Контроль	89,40±2,90	5,80±1,64	4,80±1,92
ЕХХН	71,60±3,00 *	15,60±1,78 *	12,80±1,30 *

Примітки: * - $p < 0.05$ – вірогідність відмінностей середніх груп даних порівняно з такими величинами у контролі; $M \pm \sigma$.

Показники пре- і постімплантаційної ембріональної смертності. За умов ЕХХН встановлено збільшення ($p < 0.05$, $n=5$) величин пре- і постімплантаційної смертності ембріонів: преімплантаційна смертність становила 15,62±2,47% постімплантаційна – 14,27±2,83%, у контролі відповідні величини становили 8,76±0,74% і 5,38±0,37%.

Кількість живих плодів, що припадають на одну самицю за умов ЕХХН. Встановлено зменшення кількості живих плодів за умов ЕХХН до 4,13±0,62 шт/с ($p < 0.05$, $n=4$) порівняно з величиною у контролі – 7,25±0,95 шт/с.

Отже, за умов ЕХХН порівняно показниками у контролі не виявлено вірогідних змін кількості сперматозоїдів; встановлено: 1) збільшення кількості аномальних сперматозоїдів і сперматозоїдів із первинними аномаліями у 2,25 і 3,1 раза відповідно; 2) зменшення в 1,3 раза кількості сперматид; 3) зменшення в 1,21 раза кількості живих клітин

сім'яників (первинних сперматоцитів) і збільшення в 1,74 раза кількості апоптотичних та у 3,86 раза некротичних клітин; 4) зменшення в 1,25 раза кількості живих клітин епідидимісу (сперматозоїдів) і збільшення у 2,69 раза кількості апоптотичних і у 2,67 раза некротичних клітин; 5) збільшення в 1,78 раза величини преімплантаційної і у 2,65 раза величини постімплантаційної смертності ембріонів; 6) зменшення в 1,67 раза кількості живих новонароджених.

У літературі є цікаві дані про те, що зростання кількості сперматозоїдів з аномальними головками може призводити до збільшення постімплантаційних втрат, доімплантаційна загибель може зростати відповідно до зниження запліднюючої здатності сперматозоїдів, не пов'язаної з генетичними порушеннями (аномаліями хвоста) [19].

На сьогодні описано декілька експериментальних моделей ушкодження нирки, зокрема: 1) нефрит Хеймана; 2) аутоімунний гломерулонефрит;

3) імунокомплексний гломерулонефрит; 4) модель експериментальної хронічної ниркової недостатності; 5) системне аутоімунне ушкодження [14-18]. У проведених нами досліджах критерії експериментального ушкодження нирки (ступінь або рівень ушкодження) порівнювані з даними, які були отримано раніше, зокрема наявність ураження нирок, що супроводжується порушенням фільтрації і проявляється протеїнурією.

У цьому експерименті, на нашу думку, після введення тваринам гомогенату нирки відповідно до схеми відтворення моделі ЕХХН розлад репродуктивної функції відбувається на рівні порушення сперматогенезу. Встановлення молекулярних механізмів патогенезу як ХХН, так і розладу або коморбідності репродуктивної функції за таких умов потребує подальшого вивчення.

Висновки

За умов експериментальної хронічної хвороби нирок відбувається порушення сперматогенезу: 1) збільшення кількості аномальних сперматозоїдів і сперматозоїдів із первинними аномаліями; 2) зменшення кількості сперматид; 3) зменшення кількості живих клітин тестикул (первинних сперматоцитів) і збільшення кількості апоптичних і некротичних; 4) зменшення кількості живих клітин епідидиміса (сперматозоїдів) і збільшення кількості апоптичних і некротичних їх форм; 5) збільшення величин пре- і постімплантаційної смертності ембріонів; 6) зменшення кількості живих новонароджених.

Перспективи подальших досліджень

Застосований нами спосіб моделювання ушкодження нирки в подальшому може бути використаний як для встановлення особливостей та розкриття можливих патогенетичних ланок розвитку порушення сперматогенезу за умов хронічної хвороби нирок, так і для пошуку ефективних способів його корекції.

Список літератури

- Valente P, Castro H, Pereira I, Vila F, Araújo PB, Vivas C, et al. Metabolic syndrome and the composition of urinary calculi: is there any relation? *Cent European J Urol*. 2019;72(3):276-9. doi: 10.5173/ceju.2019.1885
- Cicerello E. Uric acid nephrolithiasis: An update. *Urologia*. 2018;85(3):93-8. doi: 10.1177/0391560318766823
- Ghali FG, Dargosa LM, Moses RF, Ursiny M, Eisner BH, Pais VM Jr. Changing incidence of factitious renal stone disease. *Clin Nephrol*. 2018;90(2):102-5. doi: 10.5414/cn109331
- Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(6):F1087-F1108. doi: 10.1152/ajprenal.00340.2016
- Xie K, Bao L, Jiang X, Ye Z, Bing J, Dong Y, et al. The association of metabolic syndrome components and chronic kidney disease in patients with hypertension. *Lipids Health Dis [Internet]*. 2019[cited 2021 Sep 30];18(1):229. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6935087/>
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- Palmer BF, Clegg DJ. Gonadal dysfunction in chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;18(1):117-30. doi: 10.1007/s11154-016-9385-9
- Yeo JK, Koo HS, Yu J, Park MG. Effects of Testosterone Treatment on Quality of Life in Patients With Chronic Kidney Disease. *Am J Mens Health [Internet]*. 2020[cited 2021 Sep 28];14(3):1557988320917258. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7249586/pdf/10.1177_1557988320917258.pdf doi: 10.1177/1557988320917258
- McLeroth P, Paduch DA, Abt M, Hughes R, Moore S, Mudie N. Effects of valganciclovir on spermatogenesis in renal transplant patients - results of a multicenter prospective nonrandomized study. *Transpl Int*. 2020;33(3):310-20. doi: 10.1111/tri.13558
- Pertuz W, Castaneda DA, Rincon O, Lozano E. Sexual dysfunction in patients with chronic renal disease: does it improve with renal transplantation? *Transpl Proc*. 2014;46(9):3021-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.07.017
- Almutary H, Douglas C, Bonner A. Towards a symptom cluster model in chronic kidney disease: A structural equation approach. *J Adv Nurs*. 2017;73(10):2450-61. doi: 10.1111/jan.13303
- Keskin G, Gümüş AB, Yiğitoğlu GT. Sexual dysfunctions and related variables with sexual function in patients who undergo dialysis for chronic renal failure. *J Clin Nurs*. 2019;28(1-2):257-69. doi: 10.1111/jocn.14602
- Tekkarismaz N, Tunel M, Ozer C. Dialysis modality and sexual dysfunction in male patients. *Andrologia*. 2020[cited 2021 Sep 28];52(10):e13735. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.13735> doi: 10.1111/and.13735
- Wang Y, Tong J, Tang R, Dong H, Xu J. Inhibitory effects of ligustrazine, a modulator of thromboxane-prostacycline-nitric oxide balance, on renal injury in rats with passive Heyman nephritis. *Nephron Physiol*. 2004;98(3):80-8. doi: 10.1159/000080687
- Rajasekaran A, Julian B, Rizk D. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *Am J Med Sci*. 2021;361(2):176-94. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.003
- Reinhard L, Stahl R, Hoxha E. Is primary membranous nephropathy a complement mediated disease? *Molecular Immunology*. 2020;128:195-204. doi: 10.1016/j.molimm.2020.10.017
- Fernandes-Charpiot IMM, Caldas HC, Mendes GEF, de Sá Neto LG, Oliveira HL, Baptista MASF, et al. Validation of an Experimental Model to Study Less Severe Chronic Renal Failure. *J Invest Surg*. 2016;29(5):309-15. doi: 10.3109/08941939.2015.1114689
- Ступчук МС, Грушка НГ, Шепель ОА, Блашків ТВ, Вознесенська ТЮ. Мейотичне дозрівання ооцитів і життєздатність клітин їх фолікулярного оточення, тимуса і лімфатичних вузлів в умовах експериментального імунного гломерулонефриту. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015;2(4):229-32.
- Мамина ВП, Шейко ЛД. Оценка функционального состояния семенников и яичников у крыс, подвергнутых действию шестивалентного хрома в малых дозах. *Проблемы репродукции*. 2017;23(1):25-8. doi: 10.17116/repro201723125-28

References

- Valente P, Castro H, Pereira I, Vila F, Araújo PB, Vivas C, et al. Metabolic syndrome and the composition of urinary calculi: is there any relation? *Cent European J Urol.* 2019;72(3):276-9. doi: 10.5173/ceju.2019.1885
- Cicerello E. Uric acid nephrolithiasis: An update. *Urologia.* 2018;85(3):93-8. doi: 10.1177/0391560318766823
- Ghali FG, Dagrosa LM, Moses RF, Ursiny M, Eisner BH, Pais VM Jr. Changing incidence of factitious renal stone disease. *Clin Nephrol.* 2018;90(2):102-5. doi: 10.5414/cn109331
- Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311(6):F1087-F1108. doi: 10.1152/ajprenal.00340.2016
- Xie K, Bao L, Jiang X, Ye Z, Bing J, Dong Y, et al. The association of metabolic syndrome components and chronic kidney disease in patients with hypertension. *Lipids Health Dis [Internet].* 2019[cited 2021 Sep 30];18(1):229. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6935087/pdf/12944_2019_Article_1121.pdf doi: 10.1186/s12944-019-1121-5
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- Palmer BF, Clegg DJ. Gonadal dysfunction in chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;18(1):117-30. doi: 10.1007/s11154-016-9385-9
- Yeo JK, Koo HS, Yu J, Park MG. Effects of Testosterone Treatment on Quality of Life in Patients With Chronic Kidney Disease. *Am J Mens Health [Internet].* 2020[cited 2021 Sep 28];14(3):1557988320917258. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7249586/pdf/10.1177_1557988320917258.pdf doi: 10.1177/1557988320917258
- McLeroth P, Paduch DA, Abt M, Hughes R, Moore S, Mudie N. Effects of valganciclovir on spermatogenesis in renal transplant patients - results of a multicenter prospective nonrandomized study. *Transpl Int.* 2020;33(3):310-20. doi: 10.1111/tri.13558
- Pertuz W, Castaneda DA, Rincon O, Lozano E. Sexual dysfunction in patients with chronic renal disease: does it improve with renal transplantation? *Transplant Proc.* 2014;46(9):3021-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.07.017
- Almutary H, Douglas C, Bonner A. Towards a symptom cluster model in chronic kidney disease: A structural equation approach. *J Adv Nurs.* 2017;73(10):2450-61. doi: 10.1111/jan.13303
- Keskin G, Gümüş AB, Yiğitoğlu GT. Sexual dysfunctions and related variables with sexual function in patients who undergo dialysis for chronic renal failure. *J Clin Nurs.* 2019;28(1-2):257-69. doi: 10.1111/jocn.14602
- Tekkarismaz N, Tunel M, Ozer C. Dialysis modality and sexual dysfunction in male patients. *Andrologia.* 2020[cited 2021 Sep 28];52(10):e13735. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.13735> doi: 10.1111/and.13735
- Wang Y, Tong J, Tang R, Dong H, Xu J. Inhibitory effects of ligustrazine, a modulator of thromboxane-prostacycline-nitric oxide balance, on renal injury in rats with passive Heyman nephritis. *Nephron Physiol.* 2004;98(3):80-8. doi: 10.1159/000080687
- Rajasekaran A, Julian B, Rizk D. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *Am J Med Sci.* 2021;361(2):176-94. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.003
- Reinhard L, Stahl R, Hoxha E. Is primary membranous nephropathy a complement mediated disease? *Molecular Immunology.* 2020;128:195-204. doi: 10.1016/j.molimm.2020.10.017
- Fernandes-Charpiot IMM, Caldas HC, Mendes GEF, de Sá Neto LG, Oliveira HL, Baptista MASF, et al. Validation of an Experimental Model to Study Less Severe Chronic Renal Failure. *J Invest Surg.* 2016;29(5):309-15. doi: 10.3109/08941939.2015.1114689
- Stupchuk MS, Hrushka NH, Shepel OA, Blashkiv TV, Voznesenska TYu. Meiotychno dozrivannia ootsytiv i zhyttiezdatnist' klityn yikh folikuliarnoho otochenia, tymusa i limfatychnykh vuzliv v umovakh eksperymental'noho imunnoho hlomerulonefrytu [Meiotic maturation of oocytes and viability of follicular, thymus and lymph nodes cells under experimental immune glomerulonephritis]. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine.* 2015;2(4):229-32. (in Ukrainian).
- Mamina VP, Sheiko LD. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya semennikov i yaichnikov u krysa, podvergnutykh deystviyu shestivalentnogo khroma v malykh dozakh [The assessment of functional state of testis and ovaries of rats after chrome hexavalent exposure]. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2017;23(1):25-8. doi: 10.17116/repro201723125-28 (in Russian).

Відомості про авторів

Українська С.І. – аспірант відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, м. Київ, Україна.

Калейнікова О.М. – к.б.н., старший науковий співробітник відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, м. Київ, Україна.

Блашків Т.В. – д.б.н., провідний науковий співробітник відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, м.Київ, Україна.

Сведения об авторах

Украинская С.И. – аспирант отдела иммунофизиологии Института физиологии им. А.А. Богомольца НАНУ, Киев, Украина.

Калейникова А.Н. – к.б.н., старший научный сотрудник отдела иммунофизиологии Института физиологии им. А.А. Богомольца НАНУ, Киев, Украина.

Блашквив Т.В. – д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела иммунофизиологии Института физиологии им. А.А. Богомольца НАНУ, Киев, Украина.

Information about authors

Ukrainska S.I. – Postgraduate student of the Department of Immunophysiology of the Bogomolets Institute of

Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Kaleynikova O.N. – Ph.D., senior researcher of the Department of Immunophysiology of the Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Blashkiv T.V. – Doctor of Science, Leading Researcher of the Department of Immunophysiology of the Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 02.07.2021 р.

Рецензент – проф. Роговий Ю.Є.

© С.І. Українська, О.М. Калейнікова, Т.В. Блашків, 2021

