

УДК: 591.8+611.013.12+611.08

ВЛИЯНИЕ ХРОМА И БЕНЗОЛА НА ФЕРТИЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ САМЦОВ МЫШЕЙ СВА×С₅₇В1₆. СТРУКТУРНЫЕ ФАКТОРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ И АДАПТАЦИИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

© 2013 Д.А. Боков, А.М. Абдильданова, Н.Н. Шевлюк

Оренбургская государственная медицинская академия

Поступила в редакцию 30.09.2013

Воздействие хрома, бензола и смеси данных веществ влияет на фертильный потенциал самцов, причём воздействие хрома фертильность снижает, а воздействие бензола и смеси – подавляет. Прекращение интоксикации хромом позволит полностью восстановить герминативную функцию, так как в условиях отравления сохраняется волна сперматогенеза, и компенсаторно перестраивается интерстициальный эндокринный аппарат: его гиперплазия потенцирует сперматогенез. При интоксикации бензолом и смесью веществ приспособительные механизмы недостаточны для репарации сперматогенеза.

Ключевые слова: *хром, бензол, интоксикация, тканевая адаптация, семенники, клетки Лейдига, сперматогенез*

Подавление фертильных возможностей организмов и их утрата – главные условия нарушения популяционных процессов, что имеет очевидное экологическое значение при возрастающем токсическом потенциале местообитаний антропогенно изменённых ландшафтов. Современный этап развития экосистем предполагает гонадотропную активность средовых химических факторов и снижение качества половых продуктов [1, 3]. Стресс-индуцированные нарушения взаимоотношений в функциональной гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе и соответствующая дисрегуляция репродуктивной активности организма, а также прямая токсикопатия половых желёз – основные механизмы повреждения сперматогенеза и синтеза андрогенов у самцов [8]. Снижение динамики развития половых клеток и гипосперматогенез, блокада развития половых клеток и асперматогенез, становление недостаточности фолликулярного эпителия и утрата свойств регуляции дифференциально-клонального состава эпителиосперматогенного пласта, дистрофия интерстициального эндокринного аппарата семенников и изменение структурных и гистогенетических свойств его

кластерной дифференциации – характерные явления патологии половых желёз самцов при интоксикациях [2, 4, 7, 10-11]. При этом констатация хода, направления и объёма деструктивных процессов в гонадах при отравлении организма, характеризуя интенсивность воздействия, в том числе и в аспекте её патогенетической роли, недостаточна для обоснования суждений о прогнозе репарации сперматогенеза и восстановлении половой функции. Определение прогностических критериев и их необходимых параметров, очевидно, должно быть связано с установлением морфологических факторов адаптогенного потенциала семенников. На сегодняшний день приспособительные свойства тканевых элементов половых желёз в условиях интоксикации недостаточно изучены.

Значимый интоксикационный риск представляет накопление в водных объектах техногенных и урбанизированных территорий хрома и бензола [6]. В гигиенических и токсикологических исследованиях убедительно продемонстрировано влияние водных растворов данных веществ на различные системы организма: выделительную, пищеварительную, иммунную и пр. [5, 6]. Сведения о значении хрома и бензола как гонадотропных факторов в аспекте актуальности изучения приспособительных свойств семенников нуждаются на сегодняшний день в конкретизации и дополнении [5, 12].

*Боков Дмитрий Александрович, научный сотрудник лаборатории «Морфогенез и регенерация клеток и тканей». E-mail: cells-tissue.bokov2012@yandex.ru
Абдильданова Амина Мухамбетовна, аспирантка
Шевлюк Николай Николаевич, доктор биологических наук, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии*

Цель работы: дать характеристику формам деструкции сперматогенного эпителия и уровню утраты функционально активного пула клеток Лейдига, а также определить параметры потенцирующей развитие половых клеток перестройки интерстиция и соответствующей ей динамики сперматогенеза при воздействии хрома, бензола и их смеси.

Материалы и методы. Эксперимент осуществляли, применив модель интоксикации хромом и бензолом, разработанную и обоснованную в Оренбургской медицинской академии: выбор доз, способа введения и длительности эксперимента обоснован ранее проведёнными исследованиями [5, 6]. Опытные животные – половозрелые мыши самцы (СВА×С₅₇Вl₆)F₁ массой 18-20 г, полученные из питомника РАМН «Столбовая». Перед началом эксперимента животных содержали в карантине (1 мес.). Мыши были разделены на 4 группы (N_I=N_{II}=N_{III}=N_{IV}=30) и содержались в стандартных клетках при комнатной температуре, двухразовом питании на стандартном пищевом рационе при неограниченном доступе к воде. I-я группа являлась контрольной и получала воду. Животные других групп вместе с водой получали следующие химические вещества: животные II-ой группы – бихромат калия из расчёта 20 мг/кг, III-ей – бензол из расчёта 0,6 мл/кг, IV-ой – смесь бихромата калия (из расчёта 20 мг/кг) и бензола (из расчёта 0,6 мг/кг). Через 90 суток животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом в соответствии с этическими нормами и рекомендациями по гуманизации работы с лабораторными

животными, отражёнными в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей» (Страсбург, 1985). Для гистологических исследований материал подвергли стандартной обработке. Серийные срезы половых желёз окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Полученные цифровые данные обработали стандартными статистическими методами.

Результаты. Воздействие каждого из изученных импакт-факторов определило повреждение сперматогенеза. В группе самцов, получавших хром, ведущими формами деструкции эпителиосперматогенного пласта были десквамация половых клеток и редукция слоёв. Данные явления носили распространённый характер (табл. 1). При этом динамика развития половых клеток в таких извитых семенных канальцах демонстрировала сохранение волны сперматогенеза, когда трансформация неизменённого сперматогенного эпителия определена всей системой закономерных преемственных собственных этапов, вплоть до стадии спермиации. В канале придатка семенника снижение плотности половых продуктов. В клеточном составе формируемого эякулята преобладали сперматозоиды с обычным фенотипом. Показанный уровень деструкции герминативных структур во II группе коррелировал с реактивной гиперплазией эндокринного аппарата интерстиция (табл. 1). Количество клеток Лейдига увеличилось вдвое при сохранении на уровне контрольных значений доли функционально активных эндокриноцитов.

Таблица 1. Морфометрическая характеристика герминативных и эндокринных структур семенников

Наименование параметра	Контроль	Хром	Бензол	Смесь хрома и бензола
количество ИСК без признаков деструкции сперматогенного эпителия, %	94,4±0,6 n=1532	25,8±1,7 *n=699 t=34,3 >> t _{0,001} =3,29	7,4±0,9 *n=921 t=52,7 >> t _{0,001} =3,29	1,4±0,6 *n=439 t=44,8 >> t _{0,001} =3,29
		p≤0,001		
относительная площадь, занимаемая интерстицием, %	5,9±0,2 n=18000	18,2±0,5 * n=6750 t=27,2 > t _{0,001} =3,29 p≤0,001	5,7±0,3; n=6525	4,1±0,2 *n=6750 t=8,0 > t _{0,001} =3,29 p≤0,001
количество функционально активных клеток Лейдига	46,0±1,2 n=1847	43,9±1,0 n=2642	38,6±1,5 *n=1111 t=3,50 > t _{0,001} =3,29 p≤0,001	39,2±1,6 *n=930 t=3,40 > t _{0,001} =3,29 p≤0,001

Примечание: * - различия достоверны

В группе мышей, получавших бензол, повреждение эпителиосперматогенного пласта в большинстве герминативных структур определено

некрозом развивающихся половых клеток. Иногда до двух третей высоты сперматогенного эпителия подвергались некрозу (рис. 1), что

свидетельствует о прямой гаметотоксичности бензола. Следует отметить, что в группе III динамика сперматогенеза имела выраженный патологичный характер. В большинстве извитых канальцев обнаруживались многоядерные половые клетки: как сперматоциты, так и ранние округлые сперматиды. Нередкими были явления изменённого хода митоза сперматогоний, когда нарушалась компактизация ядерного материала.

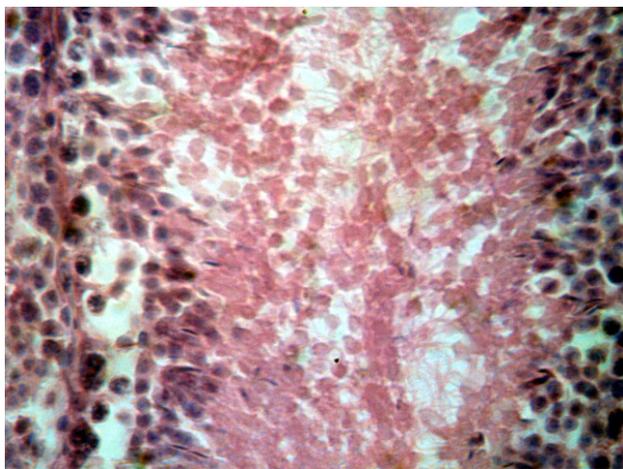


Рис. 1. Некроз половых клеток. Группа самцов интоксцированных бензолом. x400

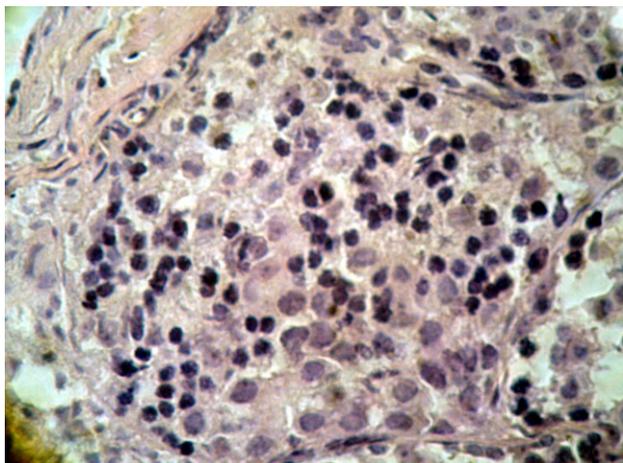


Рис. 2. Интратубулярная активность иммуноцитов. Группа самцов получавших смесь хрома и бензола. x400

Структурные факторы повреждения сперматогенеза в группе III обусловили его блокаду, так как развитие половых клеток не достигало этапа спермиации, а в канале придатка семенника визуализировались единичные погибшие незрелые половые клетки. Параметры развития интерстициальных эндокриноцитов в III группе сохранены на уровне контрольных по количеству клеток Лейдига и снижены по доле функционально активных эндокринных элементов.

В группе мышей, интоксцированных смесью хрома и бензола, выразителен

асперматогенез. Большая часть канальцев уже не имеет половых клеток. При этом отдельные извитые канальцы деформированы. Ведущим патоморфогенетическим явлением в гонадах самцов IV группы следует считать формирование скоплений лейкоцитов в строме и проникновение их в интратубулярные клеточные ассоциации (рис. 2, 3), что, очевидно, основной фактор необратимости утраты герминативной функции. Данные структурные условия позволяют предположить развитие аутоиммунной реакции (на эпитопы половых клеток) в организме самцов IV группы, так как иммуноциты преодолели гематотестикулярный барьер. Канал придатка опустошён. Интерстиций в семенниках животных IV группы характеризовался гипоплазией (табл. 1) и снижением доли функционально активных клеток Лейдига.

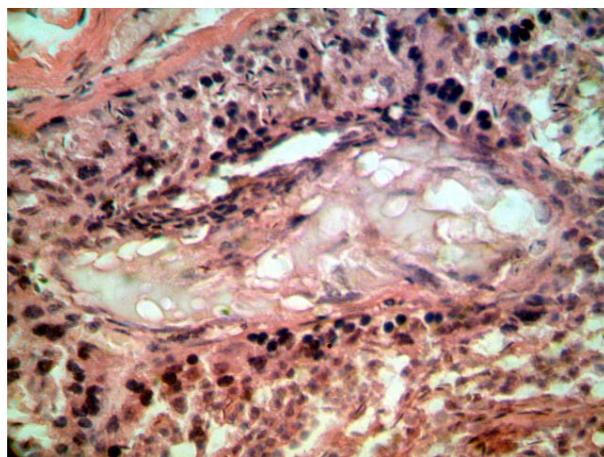


Рис. 3. Аутоиммунная элиминация половых клеток. Группа самцов получавших смесь хрома и бензола. x400

Выводы: полученные в настоящем исследовании факты продемонстрировали, что накопление в среде хрома и (или) бензола определяет интоксикационный риск данных веществ, а длительное поступление их в организм животных в составе водных растворов всегда характеризуется гонадотропным эффектом и обуславливает нарушение герминативной и эндокринной функций половых желёз самцов. Можно утверждать, что при отравлении хромом тканевые элементы семенников приспосабливаются к данному импакт-фактору. В частности, реактивная гиперплазия интерстиция в данной группе – компенсаторная адаптация эндокринной паренхимы. Такая форма адаптиогенеза обусловлена конкретным уровнем деструкции сперматогенного эпителия и определяет потенцирование сперматогенеза [9]. Сохранение волны сперматогенеза в данной группе, очевидно, можно связать с достигнутым уровнем эффективности в реализации механизмов адаптации тканевых структур интерстиция, что определяет благоприятный

прогноз и восстановление герминативной функции после прекращения интоксикации. Бензол, а также комплексное воздействие хрома и бензола необратимо подавляют сперматогенез. При этом сохранение количества клеток Лейдига на уровне контрольных значений в группе бензола является резистентной адаптацией при сохранении более, чем одной трети функционально активных эндокриноцитов, что, очевидно, имеет системное значение для поддержания андрогенного статуса организма. Иммунное повреждение сперматогенеза в группе IV, воспаление стромы – неблагоприятные в прогностическом аспекте факторы. Очевидно, что приспособительные свойства тканевых элементов семенников недостаточны для регенерации и репарации сперматогенеза и восстановления фертильности после прекращения действия данных химических факторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Быков, В.Л. Современные тенденции изменения сперматогенеза у человека // Морфология. 1999. Т. 116. № 6. С. 78-86.
2. Мамина, В.П. Влияние ионизирующего излучения и ксенобиотиков на сперматогенный эпителий лабораторных животных / В.П. Мамина, Л.Д. Шейко // Гигиена и санитария. 2004. № 6. С. 24-27.
3. Никитин, А.И. Факторы среды и репродуктивная система человека // Морфология. 1998. Т. 114. № 6. С. 7-16.
4. Сеньчукова, М.А. Канцерогенный эффект смеси формальдегида и перекиси водорода при внутрижелудочном введении крысам / М.А. Сеньчукова, А.А. Стадников, Д.А. Боков // Российский биотерапевтический журнал. 2013. Т. 12. № 1. С. 51-54.
5. Смолягин, А.И. Влияние соединений хрома и бензола на клеточные показатели иммунной системы и содержание микроэлементов у крыс / А.И. Смолягин, И.В. Михайлова, Е.В. Ермолина, Л.А. Пушкарёва // Гигиена и санитария. 2009. № 4. С. 75-77.
6. Утенин, В.В. Гигиеническая характеристика хрома и бензола и морфофункциональные аспекты их воздействия на организм в условиях эксперимента. – Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 2002. 24 с.
7. Шевлюк, Н.Н. Морфофункциональная характеристика органов размножения грызунов из популяций, находящихся в зоне влияния завода, перерабатывающего газ с повышенным содержанием соединений серы / Н.Н. Шевлюк, Е.В. Блинова, Д.А. Боков, Л.Л. Дёмина // Морфология. 2008. Т. 134. № 5. С. 43-47.
8. Шевлюк, Н.Н. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система млекопитающих при воздействии на организм дестабилизирующих факторов различной интенсивности / Н.Н. Шевлюк, А.А. Стадников, Д.А. Боков, Е.В. Блинова // Вестник Оренбургского государственного университета. 2007. Декабрь (78). С. 185-187.
9. Bergh, A. Paracrine regulation of Leydig cells by the seminiferous tubules // International Journal of Andrology. 1983. N 6(1). P. 57-65.
10. Flickinger, C.J. Degeneration of the seminiferous epithelium following epididymal obstruction in prepubertal rats / C.J. Flickinger, M.I. Baran, S.S. Howards, J.C. Herr // The Anatomical Record. 1999. Vol. 254(1). P. 76-86.
11. Joshi, S.C. Reproductive toxicity of Monocrotophos in Male Rats / S.C. Joshi, B. Bansal // International Journal of Toxicology and Applied Pharmacology. 2012. N 2(1). P. 6-11.
12. Marouani, N. Effects of hexavalent chromium on reproductive functions of male adult rats / N. Marouani, O. Tebourbi, S. Mahjoub et al. // Reproductive biology. 2012. Vol. 12. N 3. P. 119-133.

INFLUENCE OF CHROME AND BENZENE ON THE FERTILE POTENTIAL OF MALES MICE CBA×C57BL6. STRUCTURAL FACTORS OF DAMAGE AND ADAPTATION OF SPERMATOGENESIS

© 2013 D.A. Bokov, A.M. Abdildanova, N.N. Shevlyuk

Orenburg State Medical Academy

Influence of chrome, benzene and mix of these substances influences on fertile potential of males, and chrome influence reduces fertility, and benzene and mix influence – suppresses. The end of chrome intoxication will allow to restore completely germinative function as in the conditions of poisoning the spermatogenesis wave remains, and the interstitial endocrine apparatus is compensatory reconstructed: its hyperplasia potentiate spermatogenesis. At intoxication benzene and mix of substances adaptive mechanisms are insufficient for spermatogenesis reparation.

Key words: *chrome, benzene, intoxication, tissue adaptation, testis, Leydig cells, spermatogenesis*

Dmitriy Bokov, Research Fellow at the Laboratory “Morphogenesis and Regeneration of Cells and Tissues”. E-mail: cells-tissue.bokov2012@yandex.ru; Amina Abdildanova, Post-graduate Student; Nikolay Shevlyuk, Doctor of Biology, Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology