

УДК 591.463.05 : 616-001.18.001.6

UDC 591.463.05 : 616-001.18.001.6

**КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА  
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ  
СЕМЕННИКОВ КРЫС НА ЭТАПАХ  
АДАПТАЦИИ К НИЗКИМ ТЕМПЕРАТУРАМ**

**QUANTITATIVE ESTIMATION OF THE RAT  
TESTIS FUNCTIONAL ACTIVITY AT THE  
STAGES OF ADAPTATION TO LOW  
TEMPERATURES**

Саяпина Ирина Юрьевна  
к.м.н., доцент  
E-mail: [irina6336@mail.ru](mailto:irina6336@mail.ru)

Sayapina Irina Yurievna  
Cand.Med.Sci., associate professor  
E-mail: [irina6336@mail.ru](mailto:irina6336@mail.ru)

Огородникова Татьяна Леонидовна  
к.б.н.  
Амурская государственная медицинская академия,  
Благовещенск, Россия

Ogorodnikova Tatiana Leonidovna  
Cand.Biol.Sci.  
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Rus-  
sia

В статье приведены результаты количественного анализа генеративной и эндокринной функции семенников крыс *Rattus norvegicus Albinus* на этапах адаптации к низким сезонным температурам

The article presents the results of the quantitative analysis of the generative and the endocrine functions of the testis of the *Rattus norvegicus Albinus* at the stages of adaptation to low seasonal temperatures

Ключевые слова: КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ, СЕМЕННИК, КРЫСЫ, АДАПТАЦИЯ, НИЗКИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ, СПЕРМАТОГЕНЕЗ, КЛЕТКИ ЛЕЙДИГА

Keywords: QUANTITATIVE ANALYSIS, TESTIS, RATS, ADAPTATION, LOW TEMPERATURES, SPERMATOGENESIS, LEYDIG CELLS

Среди многочисленных методов исследования, используемых в экспериментальной морфологии, методы количественного анализа можно отнести к одним из наиболее объективных и информативных методов оценки функционального состояния органов и тканей. Морфометрические исследования незаменимы при изучении компенсаторно-приспособительных реакций семенников, так как позволяют выявить даже незначительные изменения структуры и колебания функциональной активности органа при действии разнообразных факторов среды [9]. Одним из экстремальных факторов среды, оказывающих влияние на организм человека и животных в регионах Сибири и Дальнего Востока, являются низкие сезонные температуры. Однако изменения генеративной и эндокринной функции семенников, сопровождающие адаптацию человека и млекопитающих к низким температурам, изучены недостаточно полно, а имеющиеся в доступной литературе данные имеют противоречивый характер. Цель настоящего экспериментального исследования – изучить репродуктивную и эндокринную

функцию семенников крыс на этапах адаптации организма к низким сезонным температурам с использованием многофакторного количественного анализа.

### Материалы и методы

Исследование проведено на 120 нелинейных крысах-самцах *Rattus norvegicus Albinus* с массой тела 200-250 г. Животные содержались в виварии Амурской государственной медицинской академии при соблюдении 12-ти часового светового режима, на стандартном пищевом рационе, при свободном доступе к пище и воде. Структурно-функциональные изменения в семенниках моделировали путем общего охлаждения животных в климатокамере “ILKA” (Feutron, ГДР). Охлаждение животных проводили при температуре  $-15^{\circ}\text{C}$  по 3 часа ежедневно с соблюдением адекватных условий влажности и вентиляции. Экспериментальные животные были рандомизированы на три группы (табл. 1), интактные крысы, содержащиеся в стандартных температурных условиях вивария, составили группу контроля.

Таблица 1 – Краткая характеристика экспериментального материала

| Экспериментальные группы и количество животных | Характеристика группы   |
|--|---|
| 1 неделя адаптации (n 30)                      | Общее охлаждение животных при температуре $-15^{\circ}\text{C}$ по 3 часа ежедневно в течение 1-й недели                        |
| 2 недели адаптации (n 30)                      | Общее охлаждение животных при температуре $-15^{\circ}\text{C}$ по 3 часа ежедневно в течение 2-х недель                        |
| 4 недели адаптации (n 30)                      | Общее охлаждение животных при температуре $-15^{\circ}\text{C}$ по 3 часа ежедневно в течение 4-х недель                        |
| Группа контроля (n 30)                         | Интактные крысы, содержащиеся в стандартных температурных условиях вивария. Служили контролем для всех экспериментальных групп. |

Животные выводились из эксперимента на следующий день после завершения путем декапитации под тиопенталовым наркозом. Все манипуляции с животными проводились на основании разрешения Этического комитета Амурской государственной медицинской академии (протокол №

1 от 23 декабря 2005 г.), протокол эксперимента исследования на этапах содержания, моделирования и выведения животных из эксперимента соответствовал принципам биологической этики, изложенным в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (ЕЭС, Страсбург, 1985), «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (ЕЭС, Страсбург, 1986), приказу Министерства здравоохранения РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Для количественного морфологического анализа использовали парафиновые срезы семенников толщиной 5 мкм, для окраски которых ставили ШИК-реакцию с последующим докрасиванием ядер клеток гематоксилином, что позволило идентифицировать стадии сперматогенного цикла в соответствии с рекомендациями С. Leblond (1952).

Морфометрическое исследование семенников проводили при помощи аппаратно-программного комплекса, состоящего из программного обеспечения для количественного анализа ВидеоТесТ – Морфология 5.0, цифровой камеры DCM 130, адаптированной к световому микроскопу «Микромед-1», и персонального компьютера. Количественный анализ инкреторной активности семенников включал подсчет относительного количества клеток Лейдига (КЛ), приходящегося на срез извитого канальца, измерение диаметра цитоплазмы и ядра КЛ, по результатам планиметрических измерений определяли процентное соотношение различных морфофункциональных типов интерстициальных эндокриноцитов [9], рассчитывали индекс активности КЛ. Для установления корреляции между морфологическими и физиологическими критериями активности КЛ определяли концентрацию тестостерона в сыворотке крови крыс методом иммуноферментного анализа с использованием стандартного набора (Вектор-Бест, Россия).

Для количественной оценки генеративной активности семенников измеряли диаметр извитых семенных канальцев, вычисляли индекс сперматогенеза [9], цитологический профиль сперматогенеза изучали у каждого животного в 30 извитых семенных канальцах на VII-VIII стадиях сперматогенного цикла [9], в 100 случайно выбранных канальцах подсчитывали число конгломератов из отслоившихся сперматогенных клеток.

Для статистической обработки количественных данных использовалось программное обеспечение Statistica 6.0 (StatSoft, США), все данные представлены как  $M \pm m$ . Гипотезу нормальности распределения значений в выборках проверяли при помощи теста Колмогорова-Смирнова, после чего для сравнения выборок применялся параметрический t-критерий Стьюдента. Различия между выборками считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Результаты и обсуждение**

Основные характеристики инкреторной активности семенника после 1-й недели адаптации к низким сезонным температурам имеют депрессивную направленность, о чем свидетельствуют изменения количественных показателей КЛ (табл. 3). После 1-й недели адаптации уменьшается диаметр ядра и цитоплазмы КЛ ( $p < 0,05$ ), изменяется популяционный состав интерстициальных гландулоцитов, а именно соотношение основных морфофункциональных типов КЛ. Представительство в популяции малых КЛ, которые по данным литературы относятся к малоактивным в отношении стероидогенеза формам [4, 6, 10, 11, 15] увеличивается по сравнению с контролем на 30%, в то же время КЛ среднего и большого размера, являющихся клетками, активно участвующими в синтезе стероидных гормонов [4, 10, 11, 15], становится меньше на 26% и 2% соответственно, что приводит к снижению индекса активности КЛ (табл. 2).

Концентрация тестостерона в сыворотке крови крыс после 1-й недели адаптации уменьшается на 13,3% ( $p < 0,05$ ). Концентрация тестостерона в

сыворотке крови не отражает в полной мере его концентрацию в семенниках, тем не менее, сывороточный тестостерон является надежным критерием в оценке инкреторной активности гландулоцитов [1, 8, 17, 19, 20]. Снижение концентрации тестостерона в сыворотке крови было обнаружено у крыс при остром и хроническом холодном стрессе, что соответствовало охлаждению животных в течение 4, 7 и 14 суток [1], при иммобилизационном стрессе [7, 20], при эмоционально-болевым стрессе [8] при зоосоциальном стрессе [13], на 7-е сутки окислительного стресса, индуцированного природным газом [4].

Таблица 2 – Количественные показатели инкреторной активности семенника на этапах адаптации к низким температурам (M±m)

| Группа   | Диаметр ядра КЛ (мкм) | Диаметр цитоплазмы КЛ (мкм) | Относительное количество КЛ (число) | Индекс активности КЛ (число) | Тестостерон (нмоль/л) |
|----------|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| Контроль | 6,23±0,02             | 8,31±0,03                   | 10,9±0,28                           | 1,38                         | 32,32±2,03            |
| 1 неделя | 6,13±0,02*            | 7,76±0,05*                  | 11,13±0,18                          | 0,42                         | 28,06±1,8*            |
| 2 недели | 6,19±0,01             | 8,06±0,03*                  | 10,14±0,12*                         | 0,92                         | 28,76±2,15*           |
| 4 недели | 6,57±0,03*            | 9,04±0,04*                  | 8,84±0,27*                          | 4,55                         | 32,17±0,83            |

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с контролем при  $p < 0,05$ .

Согласно литературным данным и результатам настоящего исследования, в семенниках интактных крыс преобладают активные эндокриноциты, которыми являются средние и большие КЛ [6, 8, 12]. Снижение доли функционально активных эндокриноцитов в семенниках крыс было отмечено при эмоционально-болевым стрессе и окислительном стрессе [4, 8]. Увеличение численности КЛ малого размера, при одновременном уменьшении количества средних и больших форм КЛ, по-видимому, является непосредственной причиной дефицита тестостерона после 1-й недели адаптации к низким температурам.

Следует отметить, что относительное количество эндокриноцитов после 1-й недели адаптации к низким температурам не изменяется (табл. 2).

Снижение относительного количества КЛ в семенниках крыс отмечается к 7 суткам при эмоционально-болевым стрессе [2, 8], после однократного иммобилизационного стресса [7], после интоксикации этанолом [3] и ряде других токсических воздействий [14, 12, 18]. Адаптацию к низким температурам в течение одной недели можно рассматривать как острый холодовой стресс. Острый холодовой стресс, являющийся одним из вариантов физиологического стресса, по-видимому, не приводит к массовой гибели интерстициальных гландулоцитов. Тем не менее, КЛ с признаками инволюции после 1-й недели адаптации встречаются чаще, чем у интактных крыс.

Изменения генеративной активности семенника после 1-й недели адаптации к низким сезонным температурам тоже имеют выраженный депрессивный характер. По результатам количественного анализа (табл. 3) по сравнению с группой контроля на 64% увеличивается число канальцев, содержащих в просвете конгломераты из отслоившихся сперматогенных клеток ( $p < 0,05$ ), что доказывает наличие в семенниках участков с поврежденным сперматогенным пластом. Другим количественным показателем, указывающим на угнетение сперматогенеза в семенниках крыс после 1-й недели адаптации (табл. 3), является уменьшение на 13,5% диаметра извитых семенных канальцев ( $p < 0,05$ ). В семенниках экспериментальных крыс (табл. 3) по сравнению с группой контроля снижается индекс сперматогенеза ( $p < 0,05$ ).

Изучение цитологического профиля сперматогенеза показало (табл. 3), что после 1-й недели адаптации к низким температурам в канальцах на VII-VIII стадиях цикла количество прелептотенных сперматоцитов уменьшается на 11,6%, пахитенных сперматоцитов становится меньше на 16,8%, но самые значительные изменения произошли в популяции круглых и удлинённых сперматид – их относительное количество уменьшилось на 29,4% и 32,08% соответственно ( $p < 0,05$ ). Таким образом, прослежива-

ется отчетливая зависимость между степенью дифференцировки герминативных клеток и их чувствительностью к действию экстремальных факторов среды. Наиболее уязвимыми оказались круглые сперматиды и удлиненные сперматиды, находящиеся на завершающих этапах дифференцировки.

После 2-х недель адаптации к низким температурам отмечается обеднение интерстициальной ткани семенников КЛ, увеличивается представительство инволюционирующих клеток. По результатам количественного исследования (табл. 2) относительное количество интерстициальных glanduloцитов уменьшилось на 17 % ( $p < 0,05$ ). Диаметр цитоплазмы КЛ по-прежнему меньше, чем у интактных крыс ( $p < 0,05$ ). По результатам иммуноферментного анализа концентрация тестостерона в сыворотке крови крыс после 2-х недель адаптации на 11 % ниже показателей контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3 – Количественные показатели генеративной активности семенника на этапах адаптации к низким температурам ( $M \pm m$ )

| Показатель                          | Контроль    | 1 неделя адаптации | 2 недели адаптации | 4 недели адаптации |
|-------------------------------------|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Диаметр канальцев (мкм)             | 277,86±1,27 | 240,29±1,18*       | 231,08±1,18*       | 255,76±1,08*       |
| Индекс сперматогенеза (число)       | 3,3±0,45    | 3,21±0,4*          | 3,25±0,43*         | 3,28±0,44          |
| Число канальцев с «пробками»        | 0,528±0,09  | 0,867±0,14*        | 0,792±0,09*        | 0,670±0,11         |
| Прелептотенные сперматоциты (число) | 66,03±1,29  | 58,33±1,57*        | 61,6±1,28*         | 56,83±1,15*        |
| Пахитенные сперматоциты (число)     | 81,13±1,78  | 67,46±2,1*         | 68,83±1,3*         | 65,83±1,28*        |
| Круглые сперматиды (число)          | 199,13±3,68 | 140,5±4,36*        | 166,16±4,18*       | 162,93±3,31*       |
| Удлиненные сперматиды (число)       | 219,23±4,47 | 148,9±3,64*        | 157,63±4,13*       | 163,8±3,65*        |

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с контролем при  $p < 0,05$ .

Уменьшение относительного количества интерстициальных glandулоцитов вероятнее всего является результатом гибели involюционирующих форм КЛ путем апоптоза. Несмотря на то, что соотношение морфофункциональных типов, а, следовательно, и индекс активности КЛ после 2-х недель адаптации не различаются с группой контроля (табл. 2), уменьшение относительного количества эндокриноцитов можно рассматривать как одну из вероятных причин возникновения дефицита тестостерона в семенниках.

После 2-х недель адаптации к низким температурам индекс сперматогенеза остается по-прежнему сниженным (табл. 3), диаметр извитых семенных канальцев на 15% меньше, чем у интактных крыс ( $p < 0,05$ ). Изменения цитологического профиля сперматогенеза сохраняют депрессивный характер (табл. 3): количество прелептотенных сперматоцитов уменьшается на 6,7%, пахитенных сперматоцитов становится меньше на 15,1%, популяция круглых сперматид уменьшается на 16,5%, а популяция удлинённых сперматид стала меньше на 28,09% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, как и в предыдущей группе сильнее всего пострадали популяции пахитенных сперматоцитов, круглых сперматид и удлинённых сперматид, являющиеся зависимыми от концентрации тестостерона в семенниках. Наиболее чувствительными оказались удлинённые сперматиды на завершающих стадиях дифференцировки. Обнаруженная закономерность согласуется с мнением других авторов о том, что спермиогенез является наиболее уязвимой стадией сперматогенеза при экстремальных воздействиях на организм животных [5, 7, 19, 16].

После 4-х недель адаптации усиливается обедненность интерстициальной ткани семенников КЛ. Количественный анализ инкреторной активности семенника показал (табл. 2), что по сравнению с группой контроля относительное количество КЛ уменьшено на 19% ( $p < 0,05$ ), однако размеры ядра и цитоплазмы интерстициальных glandулоцитов увеличиваются ( $p <$



0,05). Существенные изменения происходят в популяционном составе КЛ: на 20% увеличивается доля средних КЛ, больших КЛ становится больше на 4%, соответственно, на 24% уменьшается доля малых эндокриноцитов. В результате этого количество активных КЛ в популяции составляет 82%, а индекс активности эндокриноцитов повышается в 3,2 раза (табл. 2). Изменение популяционного состава КЛ приводит к повышению концентрации тестостерона в сыворотке крови до уровня интактных крыс (табл. 2).

Сопоставим полученные данные о ремоделировании эндокринного аппарата семенников крыс на этапах адаптации к низким температурам с результатами исследований других авторов. Обзор печатных работ показал, что изменения эндокринного аппарата семенников крыс при стрессе различной этиологии имеют выраженный депрессивный характер и заключаются в стойком уменьшении количества КЛ и снижении уровня тестостерона в крови животных [8, 2, 7, 3]. Изучение динамики количественных показателей клеток Лейдига и концентрации тестостерона в сыворотке крови крыс на этапах адаптации организма животных к низким температурам показало, что депрессивные изменения в популяции интерстициальных эндокриноцитов в совокупности со снижением уровня тестостерона сыворотки крови в большей степени характерны для ранних сроков адаптации. Уменьшение относительного количества КЛ начинается со 2-й недели адаптации, а минимальное количество эндокриноцитов отмечается после 4-х недель адаптации к низким температурам. Концентрация тестостерона после 4-х недель адаптации, напротив, возрастает до уровня интактных животных. Структурной основой данного феномена, на наш взгляд, является компенсаторная гипертрофия КЛ, подтвержденная результатами количественного анализа.

Рассмотрим, каким образом повышение концентрации тестостерона сказалось на генеративной функции семенника. Количественный анализ показал, что индекс сперматогенеза в семенниках крыс после 4-х недель

адаптации не отличается от одноименного показателя группы контроля (табл. 2). Диаметр извитых канальцев меньше, чем у интактных крыс ( $p < 0,05$ ), но по сравнению с ранними сроками адаптации (1-я и 2-я недели) прослеживается четкая тенденция к его увеличению (табл. 2). Несмотря на это, анализ цитологического профиля показывает (табл. 2), что полного восстановления сперматогенеза после 4-х недель адаптации не происходит: по сравнению с группой контроля количество прелептотенных сперматозоидов меньше на 13,9%, пахитенных сперматозоидов на 18,8%, круглых сперматид меньше на 18,2% ( $p < 0,05$ ). Наиболее чувствительной популяцией герминативных клеток являются удлиненные сперматиды (табл. 3), их меньше, чем в контроле на 25,3% ( $p < 0,05$ ).

### **Заключение**

Таким образом, на этапах адаптации животных к низким сезонным температурам отмечаются нарушения как генеративной, так и инкреторной активности семенника. Нарушения генеративной функции семенника появляются уже после 1-й недели адаптации и сохраняются после 2-х недель адаптации. После 4-х недель адаптации, что соответствует завершению первой фазы адаптации к низким температурам, намечается тенденция к восстановлению сперматогенеза, однако полного восстановления генеративной функции органа не происходит.

Инкреторная активность семенника угнетается после 1-й недели адаптации, на 2-й неделе адаптации сохраняются депрессивные изменения в популяции КЛ, что подтверждается снижением концентрации сывороточного тестостерона. После 4-х недель адаптации в интерстициальной ткани семенника отмечается минимальное количество КЛ, однако результаты количественного анализа свидетельствуют о развитии компенсаторной гипертрофии КЛ, в результате чего восстанавливается концентрация тестостерона в сыворотке крови животных. В условиях компенсаторного ремоделирования эндокринного аппарата и восстановления функциональной

активности КЛ намечается тенденция к восстановлению генеративной функции семенника.

### Литература

1. Дмитриева, О.А. Влияние стресс-индуцированного снижения уровня тестостерона на гистохимические изменения половых органов крыс / О.А. Дмитриева, Б.В. Шерстюк // Тихоокеанский медицинский журнал. 2007. № 3. С. 55-57.
2. Епхийев, А.А. Патоморфологическая оценка стрессорных и алкогольиндуцированных повреждений семенников и щитовидной железы и влияния на них милдроната: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2002. 26 с.
3. Иргашев, Д.С. Состояние репродуктивной функции семенников и детоксикационной функции печени при хронических интоксикациях пестицидом актеллик и этанолом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ташкент, 2000. 17 с.
4. Логинов, П.В. Влияние витамина Е ( $\alpha$ -токоферола) на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему самцов белых крыс при окислительном стрессе, индуцированном природными токсикантами: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Астрахань, 2004. – 24 с.
5. Мурашов, А.К., Сухоруков В.С. Нарушение сперматогенеза при хроническом эмоциональном стрессе у крыс /А.К. Мурашов, В.С. Сухоруков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.1990. Т.110, №8.С.208-209.
6. Позднякова Н.В. Циркадианная ритмичность функции эндокринной ткани семенника и особенности её регуляции: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Ульяновск, 2004. – 22 с.
7. Потеемина Т.Е. Нарушение сперматогенеза в условиях стресса у самцов крыс / Т.Е.Потеемина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Т. 145, № 6. С. 645-647
8. Стадников, А.А. Морфофункциональная характеристика гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы крыс-самцов в условиях эмоционально-болевого стресса (ЭБС) /А.А. Стадников, Н.Н. Шевлюк // Морфология. 1996. Т. 110, №5. С.38-42. Т. 145, № 6. С. 645-647.
9. Ухов, Ю.И. Морфометрические методы в оценке функционального состояния семенников / Ю.И. Ухов, А.Ф. Астраханцев // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.1983.Т. 84, №3. С.66-72.
10. Шевлюк, Н.Н. Интерстициальные эндокриноциты (клетки Лейдига) семенников в постнатальном онтогенезе млекопитающих / Н.Н. Шевлюк, Е.В. Блинова, Д.А. Боков и др. // Вопросы морфологии XXI века. Сборник научных трудов; Спб, 2010. С.192-195.
11. Davidoff, M.S. The neuroendocrine Leydig cells and their stem cell progenitors, the pericytes / M.S. Davidoff, R. Middendorf, D. Müller et al. // Springer Verlag. 2009. Series: Advanced in Anatomy, Embryology and Cell Biology. Vol. 9. 112 p.
12. Gupta, R.S., Khan T.I., Agrawal D. The toxic effects of sodium fluoride on the reproductive system of male rats / R.S. Gupta, T.I. Khan, D. Agrawal et al. // Toxicology and Industrial Health. 2007. Vol. 23, № 9. P. 507-513.
13. Hardy, M.P. Trends of reproductive hormones in male rats during psychosocial stress: role of glucocorticoid metabolism in behavioral dominance / M.P. Hardy, C.M. Sottas, R. Ge et al. // Biology of reproduction. 2002. Vol. 67, № 6. P. 1750-1755.
14. Murugesan, P. Studies of the protective role of vitamin C and E against polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254)-induced oxidative damage in Leydig cells / P. Murugesan, T.

Muthusami, K. Balasubramanian et al. // *Free Radical Research*. 2005. Vol. 39, № 11. P. 1259-1272.

15. O'Shaughnessy, P.J. Leydig cell regeneration and expression of cell signaling molecules in the germ cell-free testis / P.J. O'Shaughnessy, I.D. Morris, P.J. Baker // *Reproduction*. 2008. Vol. 135, № 6. P. 851-858.

16. Odum, J. Guidance document for histologic evaluation of endocrine and reproductive tests in rodents / J. Odum, D. Creasy, J. Cartwright et al. // *ENV/JM/MONO*. 2009. Vol.11, № 106. P. 1806-1810.

17. Rehm, S. Effects of Food Restriction on the Testis and Accessory Sex Glands in Maturing Rats / S. Rehm, T.E.White, E.A. Zahalka et al. // *Toxicologic Pathology*. 2008. Vol. 92, № 3. P. 1191-1198.

18. Rezvanfar, M.A. Protection of cyclophosphamide-induced toxicity in reproductive tract histology, sperm characteristics, and DNA damage by an herbal source; evidence for role of free-radical toxic stress / M.A. Rezvanfar, R.A. Sadrkhanlou, A. Ahmadi et al. // *Human & Experimental Toxicology*. 2008. Vol. 27, № 12. P. 901-910.

19. Tash, J.S. Long-term (6-wk) hindlimb suspension inhibits spermatogenesis in adult male rats / J.S. Tash, D.C.Johnson, G.C.Enders // *Journal of Applied Physiology*. 2002. Vol. 36, № 5. P. 687-694. Yazawa, H. Effect of immobilization stress on testicular germ cell apoptosis in rats / H. Yazawa, I. Sasagawa, M. Ishigooka et al. // *Human reproduction*. 1999. Vol. 14, № 7.

### References

1. Dmitrieva, O.A. Vlijanie stress-inducirovannogo snizhenija urovnja testosterona na gistohimicheskie izmenenija polovyh organov krys / O.A. Dmitrieva, B.V. Sherstjuk // *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2007. № 3. S. 55-57.

2. Ephiev, A.A. Patomorfologicheskaja ocenka stressornyh i alkohol'inducirovannyh povrezhdenij semennikov i shhitovidnoj zhelezy i vlijanija na nih mildronata: Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 2002. 26 s.

3. Irgashev, D.S. Sostojanie reproduktivnoj funkcii semennikov i detoksikacionnoj funkcii pecheni pri hronicheskikh intoksikacijah pesticidom aktellik i jetanolom: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Tashkent, 2000. 17 s.

4. Loginov, P.V. Vlijanie vitamina E ( $\alpha$ -tokoferola) na gipotalamo-gipofizarno-gonadnuju sistemu samcov belyh krys pri okislitel'nom stresse, inducirovannom pri-rodnymi toksikantami: Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. – Astrahan', 2004. – 24 s.

5. Murashov, A.K., Suhorukov V.S. Narushenie spermatogeneza pri hronicheskom jemotional'nom stresse u krys /A.K. Murashov, V.S. Suhorukov // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*.1990. T.110, №8.S.208-209.

6. Pozdnjakova N.V. Cirkadiannaja ritmichnost' funkcii jendokrinnoj tkani semen-nika i osobennosti ejo reguljaccii: Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. – Ul'janovsk, 2004. – 22 s.

7. Potemina T.E. Narushenie spermatogeneza v uslovijah stressa u samcov krys / T.E.Potemina // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2008. T. 145, № 6. S. 645-647

8. Stadnikov, A.A. Morfofunkcional'naja charakteristika gipotalamo-gipofizarno-gonadnoj sistemy krys-samcov v uslovijah jemotional'no-bolevogo stressa (JeBS) /A.A. Stadnikov, N.N. Shevljuk // *Morfologija*. 1996. T. 110, №5. S.38-42. T. 145, № 6. S. 645-647.

9. Uhov, Ju.I. Morfometricheskie metody v ocenke funkcional'nogo sostojanija semennikov / Ju.I. Uhov, A.F. Astrahancev // *Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii*.1983.T. 84, №3. S.66-72.

10. Shevljuk, N.N. Intersticial'nye jendokrinocity (kletki Lejdiga) semennikov v postnatal'nom ontogeneze mlekopitajushhih / N.N. Shevljuk, E.V. Blinova, D.A. Bokov i dr. // *Voprosy morfologii XXI veka. Sbornik nauchnyh trudov*; Spb, 2010. S.192-195.

11. Davidoff, M.S. The neuroendocrine Leydig cells and their stem cell progenitors, the pericytes / M.S. Davidoff, R. Middendorf, D. Müller et al. // Springer Verlag. 2009. Series: *Advanced in Anatomy, Embryology and Cell Biology*. Vol. 9. 112 p.

12. Gupta, R.S., Khan T.I., Agrawal D. The toxic effects of sodium fluoride on the reproductive system of male rats / R.S. Gupta, T.I. Khan, D. Agrawal et al. // *Toxicology and Industrial Health*. 2007. Vol. 23, № 9. P. 507-513.

13. Hardy, M.P. Trends of reproductive hormones in male rats during psychosocial stress: role of glucocorticoid metabolism in behavioral dominance / M.P. Hardy, C.M. Sottas, R. Ge et al. // *Biology of reproduction*. 2002. Vol. 67, № 6. P. 1750-1755.

14. Murugesan, P. Studies of the protective role of vitamin C and E against polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254)-induced oxidative damage in Leydig cells / P. Murugesan, T. Muthusami, K. Balasubramanian et al. // *Free Radical Research*. 2005. Vol. 39, № 11. P. 1259-1272.

15. O'Shaughnessy, P.J. Leydig cell regeneration and expression of cell signaling molecules in the germ cell-free testis / P.J. O'Shaughnessy, I.D. Morris, P.J. Baker // *Reproduction*. 2008. Vol. 135, № 6. P. 851-858.

16. Odum, J. Guidance document for histologic evaluation of endocrine and reproductive tests in rodents / J. Odum, D. Creasy, J. Cartwright et al. // *ENV/JM/MONO*. 2009. Vol.11, № 106. P. 1806-1810.

17. Rehm, S. Effects of Food Restriction on the Testis and Accessory Sex Glands in Maturing Rats / S. Rehm, T.E.White, E.A. Zahalka et al. // *Toxicologic Pathology*. 2008. Vol. 92, № 3. P. 1191-1198.

18. Rezvanfar, M.A. Protection of cyclophosphamide-induced toxicity in reproductive tract histology, sperm characteristics, and DNA damage by an herbal source; evidence for role of free-radical toxic stress / M.A. Rezvanfar, R.A. Sadrkhanlou, A. Ahmadi et al. // *Human & Experimental Toxicology*. 2008. Vol. 27, № 12. P. 901-910.

19. Tash, J.S. Long-term (6-wk) hindlimb suspension inhibits spermatogenesis in adult male rats / J.S. Tash, D.C.Johnson, G.C.Enders // *Journal of Applied Physiology*. 2002. Vol. 36, № 5. P. 687-694. Yazawa, H. Effect of immobilization stress on testicular germ cell apoptosis in rats / H. Yazawa, I. Sasagawa, M. Ishigooka et al. // *Human reproduction*. 1999. Vol. 14, № 7.