

УДК 591.463.05 : 636.087.7 : 616-001.18.001.6

UDC 591.463.05 : 636.087.7 : 616-001.18.001.6

**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В  
СЕМЕННИКАХ КРЫС,  
ИНДУЦИРОВАННЫЙ АДАПТАЦИЕЙ К  
НИЗКИМ ТЕМПЕРАТУРАМ, И ЕГО  
КОРРЕКЦИЯ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНОМ**

**THE OXIDATIVE STRESS IN RATS TESTIS  
INDUCED BY ADAPTATION TO LOW  
TEMPERATURES AND ITS CORRECTION BY  
DIHYDROQUERCETIN**

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,  
Russia

В статье рассматриваются структурные аспекты окислительного стресса в семенниках крыс, индуцированного адаптацией к низким температурам и его коррекция антиоксидантом дигидрокверцетином. Установлено, что при окислительном стрессе дигидрокверцетин проявляет протективные свойства, предотвращая нарушения сперматогенеза и гибель клеток Лейдига в семенниках крыс

The article presents the researches of rats testicular morphology in oxidative stress induced by adaptation to low temperatures and its correction with Dihydroquercetin. It was revealed that in oxidative stress Dihydroquercetin has protective properties preventing spermatogenesis disorders and Leydig cells death in rat testis

Ключевые слова: КРЫСЫ, СЕМЕННИК, ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС, СПЕРМАТОГЕНЕЗ, КЛЕТКИ ЛЕЙДИГА, ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН

Keywords: RATS, TESTIS, OXIDATIVE STRESS, SPERMATOGENESIS, LEYDIG CELLS, DIHYDROQUERCETIN

Многочисленные исследования последних лет показали, что окислительный стресс различной этиологии является основной причиной тестикулярной дисфункции [7, 10, 15, 17]. Окислительный стресс оказывает непосредственное влияние на процессы пролиферации и дифференцировки сперматогенных клеток, индуцирует их апоптоз, нарушает стероидогенез в клетках Лейдига, вызывает гибель эндокриноцитов путем апоптоза [7, 8, 9, 10, 14, 15, 17]. В связи с этим перспективным направлением современной экспериментальной морфологии является поиск путей коррекции окислительного стресса в семенниках. В большинстве исследований предпочтение отдается веществам, выделенным из растительного сырья, что объясняется отсутствием у них токсических эффектов на репродуктивную функцию животных [4, 6, 8, 10, 15, 16, 18]. Дигидрокверцетин является

флавоноидом природного происхождения, который получают из древесины лиственницы сибирской и даурской [2, 3]. Благодаря уникальному сочетанию антиоксидантного, ангиопротекторного, гипохолестеринемического и антилипогеназного действия, дигидрокверцетин широко используется в лечебных и профилактических целях, снижая вредное воздействие самых разнообразных факторов среды, включая лиц, подверженных воздействию стрессовых факторов или экстремальных климатических условий [3]. Кроме того, дигидрокверцетин является малотоксичным соединением, не обладающим мутагенными свойствами и не угнетающим репродуктивную функцию у животных [1]. Влияние дигидрокверцетина на репродуктивную функцию животных при действии экстремально низких температур изучено не было. Цель настоящего экспериментального исследования – изучить протективные свойства дигидрокверцетина при окислительном стрессе в семенниках, индуцированном адаптацией организма животных к низким сезонным температурам.

### Материалы и методы

Исследование проведено на 90 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. Экспериментальные животные были разделены на 2 группы – группу сравнения (n 30) и группу коррекции (n 30). Окислительный стресс у экспериментальных животных моделировали путем ежедневного охлаждения в течение 4-х недель. Общее охлаждение проводили в климатокамере “ILKA” (Feutron, ГДР) при температуре  $-15^{\circ}\text{C}$  по 3 часа, с соблюдением адекватных условий влажности и вентиляции. Крысы из группы коррекции ежедневно перед охлаждением получали моллюскам *per os* в дозе 5 мг на кг массы тела животного. Интактные крысы (n 30), содержащиеся в стандартных температурных условиях ви-

вария, составили группу контроля. 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).

Для верификации окислительного стресса в сыворотке крови и тканях семенника определяли содержание гидроперекисей липидов, малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, антиокислительную систему оценивали по содержанию витамина Е.

Для морфологического и количественного анализа использовали парафиновые срезы семенников толщиной 5 мкм, для окраски которых ставили ШИК-реакцию с последующим докрасиванием ядер клеток гематоксилином.

Количественный анализ 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, измерение диаметра цитоплазмы и ядра клеток Лейдига, определяли процентное соотношение различных морфофункциональных типов интерстициальных эндокриноцитов [5], в сыворотке крови крыс определяли концентрацию тестостерона методом иммуноферментного анализа с использованием стандартного набора (Вектор-Бест, Россия). Для количественной

оценки генеративной активности семенников измеряли диаметр извитых семенных канальцев, вычисляли индекс сперматогенеза, подсчитывали цитологический профиль сперматогенеза [5].

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

Дигидрокверцетин, как биофлавоноид, является весьма активным антиоксидантом, способным связывать свободные радикалы, при этом уровень антиоксидантной активности позволяет занимать дигидрокверцетину первые позиции среди веществ со схожим спектром действия [2, 3]. Исходя из этого перед обсуждением структурно-функционального состояния семенников крыс, получавших дигидрокверцетин, проанализируем антиоксидантную активность дигидрокверцетина в условиях окислительного стресса, индуцированного адаптацией к низким температурам.

По результатам биохимического исследования можно констатировать, что при адаптации к низким температурам дигидрокверцетин проявляет антиоксидантный эффект, приводя к статистически значимому снижению в сыворотке крови крыс диеновых конъюгатов на 28,2% и малонового диальдегида на 18% (табл. 1). Дополнительное поступление в организм животных дигидрокверцетина, по-видимому, позволяет уменьшить расходование основного компонента антиоксидантной защиты организма витамина Е. В сыворотке крови животных, получавших дигидрокверцетин, уровень витамина Е увеличивается на 11,3% и не имеет статистически значимых различий с группой контроля (табл. 1).

По сравнению с крысами, не получавшими дигидрокверцетин, в тканях семенника крыс из группы коррекции (табл. 1) на 11,2% уменьшается содержание диеновых конъюгатов ( $p < 0,05$ ). Малоновый диальдегид и диеновые конъюгаты являются конечными продуктами перекисного окисления липидов, токсичными для организма, поэтому их снижение в сыворотке крови и тканях семенника свидетельствует о коррекции дигидрокверцетином биохимических проявлений окислительного стресса. Однако уровень гидроперекисей липидов в семенниках крыс, получавших дигидрокверцетин, остается повышенным, а содержание витамина Е ниже, чем в семенниках крыс из группы контроля (табл. 1), что может быть связано с особенностями метаболического состояния гонады в условиях адаптации к низким температурам.

Таблица 1 – Содержание основных продуктов перекисного окисления липидов и витамина Е в сыворотке крови и ткани семенников ( $M \pm m$ )

Группы животных	ДК (нмоль/г)	ГЛ (нмоль/г)	МДА (нмоль/л)	Витамин Е (мкг/г)
Сыворотка крови				
Группа контроля	27,2±3,0	26,06±1,46	4,84±0,27	51,12±4,11
Группа сравнения	48,9±3,4 $p_1 < 0,05$	32,76±1,81 $p_1 < 0,05$	6,06±0,34 $p_1 < 0,05$	32,48±2,29 $p_1 < 0,05$
Группа коррекции	35,12±2,57 $p_2 < 0,05$	30,25±2,08 $p_2 > 0,05$	4,97±0,29 $p_2 < 0,05$	36,2±2,07 $p_2 > 0,05$
Семенник				
Группа контроля	69,98±5,44	25,81±0,9	—	52,63±3,81
Группа сравнения	78,9±5,03 $p_1 < 0,05$	43,35±2,81 $p_1 < 0,05$	—	32,51±0,82 $p_1 < 0,05$
Группа коррекции	70,17±3,52 $p_2 < 0,05$	42,07±2,85 $p_2 > 0,05$	—	40,48±1,93 $p_2 > 0,05$

ДК – диеновые конъюгаты, ГЛ – гидроперекиси липидов, МДА – малоновый диальдегид.  $p_1$  – уровень доверительной вероятности при сравнении показателей группы контроля и группы сравнения,  $p_2$  – уровень доверительной вероятности при сравнении показателей группы коррекции и группы сравнения.

Как известно, продукция свободных радикалов и перекисное окисление липидов играют важную роль в регуляции физиологических функций семенника. Индукция процессов перекисного окисления липидов в семенни-

ках крыс является неотъемлемой составляющей стероидогенеза [7]. Следовательно, повышенное содержание гидроперекисей липидов в тканях семенника может указывать на высокую функциональную активность эндокринного аппарата семенников, а низкий уровень витамина Е может быть вызван ускоренной утилизацией данного жирорастворимого витамина клетками Лейдига в процессе стероидогенеза.

Проанализируем структурно-функциональное состояние эндокринного аппарата семенников крыс, получавших во время адаптации к низким температурам дигидрокверцетин, и сравним его с эндокринным аппаратом семенников крыс, которым не проводилась коррекция. Одним из критериев оценки функционального состояния клеток Лейдига является концентрация сывороточного тестостерона. Как показывают результаты иммуноферментного анализа, уровень сывороточного тестостерона у крыс, получавших дигидрокверцетин, равно как и у крыс из группы сравнения, находится на уровне значений интактных животных (табл. 2), поэтому рассмотрим структурные преобразования эндокринного аппарата семенников в группе сравнения и в группе коррекции.

В интерстициальной соединительной ткани семенников крыс, не получавших дигидрокверцетин, по сравнению с группой контроля на 18,9% уменьшается относительное количество клеток Лейдига ( $p < 0,05$ ). Несмотря на уменьшение числа эндокриноцитов, уровень сывороточного тестостерона в группе сравнения поднимается практически до уровня интактных крыс. Результаты морфологического и количественного показали, что структурной основой увеличения концентрации тестостерона у крыс, не получавших дигидрокверцетин, является компенсаторная гипертрофия клеток Лейдига (табл. 2).

Уменьшение относительного количества клеток Лейдига в семенниках крыс из группы сравнения, главным образом, вызвано усилением процессов апоптоза в популяции интерстициальных glanduloцитов, что согласу-

ется с мнением других авторов [9, 11, 13]. Дегенеративные изменения клеток Лейдига, приводящие к их ускоренной элиминации путем апоптоза, может индуцировать окислительный стресс, развивающийся на этапах адаптации организма к низким температурам. Данная гипотеза согласуется с результатами исследований других авторов, доказывающих роль окислительного стресса, вызванного различными причинами, в развитии дегенеративных изменений клеток Лейдига [12, 14, 15].

Результаты исследования эндокринного аппарата семенников крыс, получавших дигидрокверцетин, показали, что коррекция окислительного стресса предотвращает гибель интерстициальных гландулоцитов. На фоне приема дигидрокверцетина относительное количество клеток Лейдига в интерстиции семенников увеличивается относительно группы сравнения на 26,8% ( $p < 0,05$ ), и не отличается от количества гландулоцитов в семенниках интактных крыс (табл. 2). Результаты морфометрии показали (табл. 2), что линейные размеры ядра и цитоплазмы клеток Лейдига больше, чем у крыс контрольной группы ( $p < 0,05$ ), что является свидетельством гипертрофии интерстициальных гландулоцитов. Анализ популяционного состава клеток Лейдига показал, что в семенниках крыс, получавших дигидрокверцетин, преобладающим морфофункциональным типом являются средние и большие эндокриноциты, принимающие активное участие в синтезе стероидных гормонов. Таким образом, прием дигидрокверцетина предотвращает гибель интерстициальных гландулоцитов, что приводит к увеличению относительного количества клеток Лейдига, развивается компенсаторная гипертрофия эндокриноцитов.

Коррекция окислительного стресса и структурно-функциональное моделирование эндокринного аппарата семенников крыс, получавших дигидрокверцетин, положительно сказались на показателях генеративной активности семенников. Изучение цитологического профиля сперматогенеза показало (табл. 2), что в семенниках крыс из группы коррекции количество

прелептотенных сперматоцитов относительно группы сравнения увеличилось на 23,5%, пахитенных сперматоцитов на 20,6%, круглых сперматид на 23,4% и удлинённых сперматид на 37,5% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, относительное количество прелептотенных сперматоцитов, пахитенных сперматоцитов и круглых сперматид не отличается от одноименных показателей у интактных крыс, а относительное количество удлинённых сперматид превышает контрольные значения (табл. 2).

Диаметр извитых семенных канальцев у крыс, получавших дигидрокверцетин, на 10,5% больше ( $p < 0,05$ ), чем у крыс из группы сравнения (табл. 2). Индекс сперматогенеза, характеризующий генеративную активность семенников, у крыс, получавших дигидрокверцетин, не отличается от крыс из группы коррекции и группы контроля. Исходя из результатов сравнительного анализа количественных показателей генеративной активности семенников, можно констатировать, что дигидрокверцетин предупреждает нарушения сперматогенеза, индуцированные адаптацией организма животных к низким сезонным температурам.

Например, в исследовании [18] для коррекции окислительного стресса, индуцированного гентамицином, был использован экстракт корня *Zingiber officinale*, что уменьшало апоптоз герминативных клеток в семенниках крыс, в работе [8] при окислительном стрессе, индуцированном кадмием, использовали куркумин, который также оказывал выраженный антиапоптотический эффект, предотвращая потерю герминативных клеток в семенниках крыс. В экспериментальном исследовании [10] для коррекции окислительного стресса, индуцированного кадмием, был выбран экстракт зеленого чая, который показал протективные свойства, уменьшая степень гистопатологических изменений в семенниках крыс.

Препараты растительного происхождения активно изучаются как средства, уменьшающие токсические эффекты цитостатиков на репродуктивную функцию животных. При окислительном стрессе, вызванном цик-



лофосфамидом, эссенциальные масла, выделенные из *Satureja khuzestanica Jamzad*, оказывали защитное действие, улучшая гистологические характеристики семенников, и повышали качество спермы крыс [15]. В работах отечественных авторов было установлено, что экстракт шлемника байкальского, обладающий антиоксидантными свойствами, уменьшает повреждающее действие платиносодержащих цитостатиков на репродуктивную функцию крыс [4]; экстракт левзеи сафроловидной уменьшает повреждающее действие вепезида и иринотекана на репродуктивную функцию крыс, приводя к увеличению общего количества спермиев и снижению числа патологических форм [6].

Таблица 2 – Количественные показатели функциональной активности семенников в норме и эксперименте (M±m)

Показатель	Группа контроля	Группа сравнения	Группа коррекции
Диаметр канальцев (мкм)	277,86±1,27	255,76±1,08 p <sub>1</sub> < 0,05	281,98±1,65 p <sub>2</sub> < 0,05
Индекс сперматогенеза (усл. ед.)	3,3±0,45	3,28±0,44 p <sub>1</sub> > 0,05	3,28±0,44 p <sub>2</sub> > 0,05
Прелептотенные сперматоциты (число)	66,03±1,29	56,83±1,15 p <sub>1</sub> < 0,05	70,2±1,18 p <sub>2</sub> < 0,05
Пахитенные сперматоциты (число)	81,13±1,78	65,83±1,28 p <sub>1</sub> < 0,05	79,41±0,99 p <sub>2</sub> < 0,05
Круглые сперматиды (число)	199,13±3,68	162,93±3,31 p <sub>1</sub> < 0,05	201,03±3,46 p <sub>2</sub> < 0,05
Удлиненные сперматиды (число)	219,23±4,47	163,8±3,65 p <sub>1</sub> < 0,05	225,62±3,27 p <sub>2</sub> < 0,05
Диаметр ядра клеток Лейдига (мкм)	6,23±0,02	6,57±0,03 p <sub>1</sub> < 0,05	6,67±0,02 p <sub>2</sub> > 0,05
Диаметр цитоплазмы клеток Лейдига (мкм)	8,31±0,03	9,04±0,04 p <sub>1</sub> < 0,05	8,77±0,04 p <sub>2</sub> < 0,05
Относительное количество клеток Лейдига (число)	10,9±0,28	8,84±0,27 p <sub>1</sub> < 0,05	11,21±0,32 p <sub>2</sub> < 0,05
Тестостерон (нмоль/л)	32,36±2,03	32,17±0,83 p <sub>1</sub> > 0,05	31,25±1,54 p <sub>2</sub> > 0,05

p<sub>1</sub> – уровень доверительной вероятности при сравнении показателей группы контроля и группы сравнения, p<sub>2</sub> – уровень доверительной вероятности при сравнении показателей группы коррекции и группы сравнения.

Особый интерес представляют результаты экспериментальных исследований [16] по исследованию стимулирующих эффектов кверцетина в составе экстракта из *Muscina macrocarpa Wallich* на репродуктивные органы крыс. На фоне приема кверцетина, который по химическому строению близок к дигидрокверцетину, в семенниках интактных крыс увеличивался диаметр извитых семенных канальцев, увеличивалась концентрация, подвижность и жизнеспособность эпидидимальных сперматозоидов. В настоящем исследовании в семенниках крыс, получавших во время холодной адаптации дигидрокверцетин, также было зарегистрировано увеличение диаметра извитых канальцев и восстановление численности герминативных клеток (табл. 2). Таким образом, результаты, полученные при исследовании генеративной активности семенников на фоне приема дигидрокверцетина, согласуются с результатами большинства авторов.

### **Заключение**

Результаты проведенного экспериментального исследования показали, что при окислительном стрессе, индуцированном адаптацией животных к низким температурам, дигидрокверцетин проявляет протективные свойства. Коррекция окислительного стресса дигидрокверцетином предотвращает нарушения популяционного состава и гибель клеток Лейдига, способствует развитию компенсаторной гипертрофии эндокриноцитов. Предварительный прием дигидрокверцетина предотвращает ускоренную элиминацию сперматогенных клеток в извитых канальцах, тем самым обеспечивая восстановление численности клеток эпителиосперматогенного слоя. Таким образом, дигидрокверцетин можно использовать в качестве средства, уменьшающего негативные эффекты окислительного стресса на репродуктивную систему животных.

### Литература

1. Жанатаев, А.К. Изучение генотоксичности ДКВ *in vivo* / А.К. Жанатаев, А.В. Кулакова, В.В. Насонова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Т. 145, № 3. С. 309-312.
2. Конкина, И.Г. Сравнительная оценка реакционной способности кверцетина и дигидрокверцетина по отношению к пероксильным радикалам / И.Г. Конкина, С.А. Грабовский, Ю.И. Муринов и др. // Химия растительного сырья. 2011. №3. С. 207-208.
3. Накусов, Т.Т. Влияние кверцетина и дигидрокверцетина на свободнорадикальные процессы в разных органах и тканях крыс при гипоксической гипоксии / Т.Т. Накусов. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ростов-на-Дону, 2010. 24 с.
4. Пахомова, А.В. Гонадотоксические эффекты платиносодержащих цитостатических препаратов / А.В. Пахомова. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2004. 23 с.
5. 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.
6. Щемерова Ю.А. Влияние ингибиторов топоизомеразной активности вепезида и иринотекана на репродуктивную систему крыс-самцов / Ю.А. Щемерова. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2006. 23 с.
7. Aitken, R.J. Antioxidant systems and oxidative stress in the testes / R.J. Aitken, S.D. Roman // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2008. № 1. P.115-124.
8. Aktas, C. Anti-apoptotic effects of curcumin on cadmium-induced apoptosis in rat testis / C. Aktas, M. Kanter, M. Erboga et al. // *Toxicology and Industrial Health*. 2011. Vol. 28, № 2. P. 122-130.
9. Cheng, C.Y. Stress induces glucocorticoid-mediated apoptosis of rat Leydig cells *in vivo*. / C.Y. Cheng, Q. Wang, F.F. Wang et al. // *Stress*. 2012. Vol. 15, № 1. P. 74-78.
10. El-Shahat, A.E. Altered testicular morphology and oxidative stress induced by cadmium in experimental rats and protective effect of simultaneous green tea extract / A.E. El-Shahat, A. Gabr, A.R. Meki, E.S. Mehana // *International Journal of Morphology*. 2009. Vol. 27, № 3. P. 757-764.
11. Gao, H.B. Glucocorticoid induces apoptosis in rat Leydig cells. / H.B. Gao, M.H. Tong, Y.Q. Hu et al. // *Endocrinology*. 2002. Vol. 143, № 1. P. 130-138.
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 Human & Experimental Toxicology*. 2008. Vol. 27, № 12. P. 901-910.
13. Kim, K.H. Nicotine induces apoptosis in TM3 mouse Leydig cells / K.H. Kim, K.J. Joo, H.J. Park et al. // *Fertility and Sterility*. 2005. Vol. 83, № 4. P. 1093-1099.
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. 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.
16. Taepongsorat, L. Stimulating effects of quercetine on sperm quality and reproductive organs in adult male rats / L. Taepongsorat, P. Tangpraprutgul, N. Kitana et al. // *Asian Journal of Andrology*. 2008. Vol. 10, № 2. P. 249-258.
17. Turner, T.T. Oxidative stress: a common factor in testicular dysfunction / T.T. Turner, J.J. Lysiak // *Journal of Andrology*. 2008. Vol. 29, № 5. P. 488-498.

18. Zahedi, A. Protective effect of Ginger on gentamicin-induced apoptosis in testis of rats / A. Zahedi, F. Fathiazad, A. Khaki, B. Ahmadnejad // *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2012. Vol. 2, № 2. P. 197-200.

### References

1. Zhanataev, A.K. Izuchenie genotoksichnosti DKV in vivo / A.K. Zhanataev, A.V. Kulakova, V.V. Nasonova i dr. // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2008. T. 145, № 3. S. 309-312.

2. Konkina, I.G. Sravnitel'naja ocenka reakcionnoj sposobnosti kvercetina i digidrokvercetina po otnosheniju k peroksil'nym radikal'am / I.G. Konkina, S.A. Grabovskij, Ju.I. Murinov i dr. // *Himija rastitel'nogo syr'ja*. 2011. №3. S. 207-208.

3. Nakusov, T.T. Vlijanie kvercetina i digidrokvercetina na svobodnoradikal'-nye processy v raznyh organah i tkanjah krys pri gipoksicheskoj gipoksii / T.T. Na-kusov. Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Rostov-na-Donu, 2010. 24 s.

4. Pahomova, A.V. Gonadotoksicheskie jeffekty platinosoderzhashhiih citostatiche-skih preparatov / A.V. Pahomova. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Tomsk, 2004. 23 s.

5. 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.

6. Shhemerova Ju.A. Vlijanie inhibitorov topoizomeraznoj aktivnosti vepezida i irinotekana na reproduktivnuju sistemu krys-samcov / Ju.A. Shhemerova. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Tomsk, 2006. 23 s.

1. Aitken, R.J. Antioxidant systems and oxidative stress in the testes / R.J. Aitken, S.D. Roman // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2008. № 1. P.115-124.

2. Aktas, C. Anti-apoptotic effects of curcumin on cadmium-induced apoptosis in rat testis / C. Aktas, M. Kanter, M. Erboga et al. // *Toxicology and Industrial Health*. 2011. Vol. 28, № 2. P. 122-130.

3. Cheng, C.Y. Stress induces glucocorticoid-mediated apoptosis of rat Leydig cells in vivo. / C.Y. Cheng, Q. Wang, F.F. Wang et al. // *Stress*. 2012. Vol. 15, № 1. P. 74-78.

4. El-Shahat, A.E. Altered testicular morphology and oxidative stress induced by cadmium in experimental rats and protective effect of simultaneous green tea extract / A.E. El-Shahat, A. Gabr, A.R. Meki, E.S. Mehana // *International Journal of Morphology*. 2009. Vol. 27, № 3. P. 757-764.

5. Gao, H.B. Glucocorticoid induces apoptosis in rat Leydig cells. / H.B. Gao, M.H. Tong, Y.Q. Hu et al. // *Endocrinology*. 2002. Vol. 143, № 1. P. 130-138.

6. 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 Human & Experimental Toxicology*. 2008. Vol. 27, № 12. P. 901-910.

7. Kim, K.H. Nicotine induces apoptosis in TM3 mouse Leydig cells / K.H. Kim, K.J. Joo, H.J. Park et al. // *Fertility and Sterility*. 2005. Vol. 83, № 4. P. 1093-1099.

8. 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.

9. 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.

10. Taepongsorat, L. Stimulating effects of quercetine on sperm quality and reproductive organs in adult male rats / L. Taepongsorat, P. Tangpraprutgul, N. Kitana et al. // Asian Journal of Andrology. 2008. Vol. 10, № 2. P. 249-258.

11. Turner, T.T. Oxidative stress: a common factor in testicular dysfunction / T.T. Turner, J.J. Lysiak // Journal of Andrology. 2008. Vol. 29, № 5. P. 488-498.

12. Zahedi, A. Protective effect of Ginger on gentamicin-induced apoptosis in testis of rats / A. Zahedi, F. Fathiazad, A. Khaki, B. Ahmadnejad // Advanced Pharamtheutical Bulletin. 2012. Vol. 2, № 2. P. 197-200.