

Caspase-3-positive hepatocytes were more abundant in the peripheral parts of the organ, however, they were generally less in number than in the group after exposure to lead acetate. The expression of MMP-1 and MMP-9 was at the same level as in the group after treatment with the toxicant only.

We conclude that the expression of immunohistochemical markers in the liver of rat during 1-7 days of life showed the different susceptibility to lead acetate after maternal treatment during the whole pregnancy, and the corrective potential of lycopene. The most vulnerable was the expression of VEGF, caspase-3, AE1/AE3, MMP-1 and MMP-9; lycopene showed a slight corrective ability for their synthesis, but it was more beneficial for the eNOS expression.

**Key words:** liver, postnatal period, rats, lead acetate, immunohistochemical markers.

*Рецензент – проф. Єрошенко Г. А.*

*Стаття надійшла 23.02.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2020-1-155-301-303

УДК [611.631-612.616+616.981]: 612273.2

*Коноваленко С. О., Татарчук Л. В., Гнатюк М. С.*

**МОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУР СІМ'ЯНИКІВ  
ПІД ВПЛИВОМ РУБОМІЦИНУ ГІДРОХЛОРИДУ  
Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль)**

[hnatjuk@tdmu.edu.ua](mailto:hnatjuk@tdmu.edu.ua)

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Структурно-функціональні основи адаптації серцево-судинної системи при дії на організм токсичних факторів» (№ державної реєстрації 01114 У 400 4522).

**Вступ.** Відомо, що дія на організм різних токсичних факторів призводить до порушення сперматогенної та гормональної функції сім'яників [1,2].

До медикаментозних токсичних лікарських середників відносять рубоміцин (дауноміцин) – антипухлинний антибіотик з вираженою цитостатичною дією, який широко використовується у клініці [3]. Застосування даного медикаментозного середника може призводити до різних порушень у функціонуванні серцево-судинної, дихальної, травної, кровотворної систем. У чоловіків під впливом рубоміцину гідрохлориду може погіршуватися функціонування репродуктивної системи та призводити до азооспермії [4,5]. Варто сказати, що морфометрично структури сім'яників при дії на організм рубоміцину гідрохлориду не вивчалися.

**Мета дослідження** – морфометрично вивчити морфологічні зміни структур сім'яників під впливом рубоміцину гідрохлориду.

**Об'єкт і методи дослідження.** Комплексом морфологічних методів досліджено сім'яники 30 лабораторних статевозрілих білих щурів-самців, які були розділені на 2-і групи. 1-а група включала 15 тварин, що знаходилися у звичайних умовах віварію, 2-а – 15 щурів, яким одноразово внутрішньоочередово вводили рубоміцин гідрохлорид в дозі 30 мг/кг [2]. Евтаназію дослідних тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу через місяць від початку експерименту. З сім'яників вирізали шматочки, які фіксували у 10 % розчині формаліну, проводили через етилові спирти зростаючої концентрації та поміщали у парафін. Мікротомні зрізи після депарафінізації забарвлювали гематоксилін-еозин

ном, за методом Вейгерта, ван-Гізона, Маллорі, толуїдиновим синім [6].

Морфометрично на мікропрепаратах сім'яників визначали діаметри сім'яних каналців (ДСК), товщину їх стінки (ТС), кількість клітин епітеліо-сперматогенного шару (КЕС) в каналці, кількість клітин Сертолі (КС) на каналець, тубуло-інтерстиційний індекс – ТІ (відношення площі сім'яних каналців до інтерстиційної тканини), стромально-паренхіматозні відношення (СПВ), індекс Лейдіга (ІЛ) – відносне число клітин Лейдіга, що оточують сім'яний каналець, індекс інтенсивності сперматогенезу (ІС) – відношення клітин епітеліо-сперматогенного шару до клітин Лейдіга [4]. Морфометричні параметри обробляли статистично. Обробка кількісних морфологічних показників виконана у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України в програмному пакеті STATISTICA. Різницю між порівнювальними морфометричними параметрами визначали за критерієм Стьюдента та Манна-Уїтні [7,8].

Експерименти та евтаназію дослідних тварин проводили з дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються у дослідних та інших цілях», закону України № 3447 «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006) [9].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Отримані морфометричні показники представлені у таблиці. Усестороннім аналізом даних вказаної таблиці встановлено, що в умовах змодельованої патології вони суттєво змінювалися. Так, діаметр сім'яних каналців при цьому зменшився з  $(316,6 \pm 2,7)$  мкм до  $(287,5 \pm 2,4)$  мкм. Наведені морфометричні параметри між собою статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) відрізнялися. При цьому останній кількісний морфологічний показник виявився меншим за попередній на 9,2 %.

**Таблиця – Морфометрична характеристика структур сім'яників експериментальних тварин (M±m)**

Показник	Група тварин	
	1-а	2-а
ДСК, мкм	315,6±2,7	287,5±2,4***
ТС, мкм	9,30±0,06	10,14±0,05***
КЕС	97,2±0,9	88,3±0,6***
КС	6,20±0,05	5,90±0,04**
ІЛ	8,30±0,05	10,18±0,06***
ІС	11,60±0,09	11,24±0,12*
СПВ	0,440±0,005	0,485±0,006**
ТІ	0,560±0,004	0,512±0,004***

**Примітка.** \* – p<0,05; \*\* – p <0,01; \*\*\* – p < 0,001, порівняно з 1-ю групою.

Товщина стінки сім'яних канальців під впливом рубоміцину гідрохлориду з вираженою статистичною достовірною різницею (p<0,001) зросла на 9,0 %. Кількість клітин Сертолі в одному сім'яному канальці неушкоджених сім'яників дорівнювала (6,20±0,05), а у 2-й групі спостережень – (5,90±0,04). Останній показник виявився статистично достовірною (p<0,01) зменшенням на 4,8 % порівняно з попереднім, а кількість клітин епітеліо-сперматогенного шару відповідно – на 9,1 % (p<0,001).

Стромально-паренхіматозні відношення у сім'яниках при змодельованій патології статистично достовірною (p<0,01) збільшилися з (0,440±0,005) до (0,485±0,006), тобто на 10,2 %, а тубуло-інтерстиційний індекс при цьому зменшився на 8,5 % (p<0,001). Варто зазначити, що виявлені зміни даних морфометричних параметрів свідчили про виражене збільшення кількості стромальних структур у сім'яниках [4].

Індекс інтенсивності сперматогенезу у неушкоджених сім'яниках дорівнював (11,60±0,09), а при змодельованій патології – (11,24±0,12), тобто останній морфометричний параметр зменшився на 3,1 % (p<0,05), порівняно з попереднім. Індекс Лейдіга при дії на організм рубоміцину гідрохлориду з вираженою статистично достовірною різницею (p<0,001) зріс з (8,30±0,05) до (10,18±0,06), тобто на 22,6 % (p<0,001).

Отримані морфометричні параметри свідчать, що введення в організм дослідних тварин рубоміцину гідрохлориду призводить до зменшення діаметру

сім'яних канальців та потовщення їх стінок, де світло-оптично відмічалася склерозування. При гістологічному дослідженні сім'яників 2-ї групи спостережень спостерігалася розширення та повнокров'я переважно венозних судин. Дилатація, повнокров'я, стази, інколи тромбози, варикозні розширення, саккуляції, периваскулярний набряк, склерозування, осередки діapedезних крововиливів зустрічалися у венозних судинах гемомікроциркуляторного русла сім'яників.

Варто також вказати, що морфометрія найбільш адекватно відображає морфологічні зміни (ремодельовання) структур сім'яників при дії на організм рубоміцину гідрохлориду. Досліджувані морфометричні параметри адекватно відображають структурні зміни тубулярного, інтерстиційного та ендокринного компонентів сім'яників при надходженні в організм рубоміцину гідрохлориду. Деякі дослідники стверджують, що виявлені морфологічні зміни тубулярного, інтерстиційного та ендокринного компонентів сім'яників можуть призводити до виражених порушень сперматогенезу [4].

Домінуюче венозне повнокров'я ускладнюється гіпоксією, при якій порушується транспорт кисню до клітин, знижується синтез енергії, зменшується внутрішньоклітинна АТФ, виникають функціонально-метаболічні порушення, що суттєво впливає на життєдіяльність структур сім'яників. Останнє підтверджується наявністю дистрофії, некробіозу клітин і тканин досліджуваного органа, інфільтративними та склеротичними процесами.

**Висновок.** Введення в організм лабораторних статевозрілих білих щурів-самців рубоміцину гідрохлориду призводить до суттєвого remodelювання структур сім'яників, яке характеризується венозним повнокров'ям, гіпоксією, атрофічними, дистрофічними процесами, суттєвими змінами інтерстиційного, ендокринного та сперматогенного компонентів досліджуваного органа.

**Перспективи подальших досліджень.** Адекватне, усестороннє дослідження особливостей remodelювання структур сім'яників під впливом рубоміцину гідрохлориду сприятиме покращенню діагностики, корекції та профілактики ускладнень при пошкодженні даного органу.

### Література

1. Povoroznyuk MV. Poshyrenist' ta osnovni prychny bezplidya u cholovikiv. Medytsynske aspekty zdorov'ya muzhchyny. 2012;3(5):62-73. [in Ukrainian].
2. Konovalenko SO, Hnatiuk MS, Yasinovskiy OB, Tatarchuk LV. Morphometric analysis of peculiarities of the testicular arteries remodeling under the influence of rubomycin hydrochloride. Polish science journal. 2019;11:77-83.
3. Burbela AT, Shabrov FV, Denisenko PP. Sovremennyye lekarstvennyye sredstva. Moskva: Olma-Press; 2003. 862 s. [in Russian].
4. Bazalitskaya SV, Gorpinenko II, Romanenko AM. Diagnosticheskiye metody i kriterii otsenki biopsynogo materiala pri muzhskom besplodii. Zdorov'ye muzhchiny. 2004;3:216-21. [in Russian].
5. Hrytsulyak BV, Spas'ka AM, Hrytsulyak VB. Orkhoepidydymit. Ivano-Frankiv's'k: Prykarpat-s'kyi natsional'nyy universytet. 2010. 188 s. [in Ukrainian].
6. Horal's'kyi LP, Khomych VT, Kononskyi OI. Osnovy histolohichnoyi tekhniki i morfofunktsionalni metody doslidzhen u normi i pry patolohiyi. Zhytomyr: Polissya; 2011. 288 s. [in Ukrainian].
7. Avtandilov HH. Osnovy kolichestviennoi patolohii. Moskva: Medycyna; 2002. 240 s. [in Russian].
8. Lapach SN, Gubienko AV, Babich PN. Statisticheskiye metody v mediko-biologichieskikh issliedovaniyakh Excell. Kyiv: Morion; 2001. 410 s. [in Russian].
9. Reznikov OH. Zahal'ni etychni pryntsyipy eksperymentiv na tvarynakh. Endokrynolohiya. 2003;8(1):142-5. [in Ukrainian].

### МОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУР СІМ'ЯНИКІВ ПІД ВПЛИВОМ РУБОМІЦИНУ ГІДРОХЛОРИДУ

Коноваленко С. О., Татарчук Л. В., Гнатюк М. С.

**Резюме.** Кількісними морфологічними методами досліджено особливості ремоделювання структур сім'яників лабораторних білих щурів-самців при введенні в їх організм рубоміцину гідрохлориду. Встановлено, що змодельовані патологічні умови призводять до суттєвого ремоделювання структур сім'яників, яке характеризується венозним повнокров'ям, гіпоксією, атрофічними, дистрофічними, інфільтративними, склеротичними процесами, суттєвими змінами інтерстиційного, ендокринного та сперматогенного компонентів досліджуваного органа.

**Ключові слова:** рубоміцин гідрохлорид, сім'яники, морфометрія.

### МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУР СЕМЕННИКОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ РУБОМИЦИНА ГИДРОХЛОРИДА

Коноваленко С. О., Татарчук Л. В., Гнатюк М. С.

**Резюме.** Количественными морфологическими методами исследованы особенности ремоделирования структур семенников лабораторных белых крыс-самцов при введении в их организм рубомицина гидрохлорида. Выявлено, что смоделированные патологические условия приводят к существенному ремоделированию структур семенников, характеризующееся венозным полнокровием, гипоксией, атрофическими, дистрофическими, инфильтративными, склеротическими процессами, существенными изменениями интерстициального, эндокринного и сперматогенного компонентов исследуемого органа.

**Ключевые слова:** рубомицин гидрохлорид, семенники, морфометрия.

### MORPHOMETRIC CHANGES IN THE STRUCTURES OF THE TESTIS UNDER THE INFLUENCE OF RUBOMYCIN HYDROCHLORIDE

Konovalenko S. O., Tatarchuk L. V., Hnatjuk M. S.

**Abstract.** Rubomycin hydrochloride is an antitumor antibiotic with a pronounced cytotoxic effect, the use of which leads to various disorders in all systems of the body. The structure of the testes when exposed to rubomycin hydrochloride has not been studied.

*The purpose of the research* – morphometrically study the morphological changes in the structures of the testes under the influence of rubomycin hydrochloride.

*Object and methods.* The testes of 30 laboratory mature white male rats morphometrically examined which divided into 2 groups. The first group consisted of 15 animals that were in normal vivarium conditions, the 2 – consisted 15 rats, who were administered intraperitoneally with rubomycin hydrochloride at a dose of 30 mg/kg. Euthanasia of experimental animals was performed by bloodletting under thiopental anaesthesia a month after the start of the experiment. From the testes were made histological micropreparations. Morphometrically, the testicular micropreparates was used to determine the diameter of the tubules, the thickness of their walls, the number of cells of the epithelio-spermatogenic layer in the tubule, the number of Sertoli cells per tubule, the tubulo-interstitial index, the stromal-parenchymal ratio, the Leydig's index, the index intensity of spermatogenesis. Morphometric parameters were processed statistically.

*Results and discussion.* It was found that, under simulated pathology, the diameter of the testicles tubules decreased by 9.2%, the tubulo-interstitial index – by 8.5% ( $p < 0.001$ ), and the number of Sertoli cells in one seminiferous duct – by 4.8% ( $p < 0.01$ ), the number of cells of the epithelio-spermatogenic is 9.1% ( $p < 0.001$ ) compared to the control. The wall thickness of the tubules increased by 9.0% ( $p < 0.001$ ), the stromal-parenchymal ratio in the testes – by 10.2%, the Leydig's index – by 22.6% ( $p < 0.001$ ). The intensity index of spermatogenesis under the influence of rubomycin hydrochloride decreased by 3.1% ( $p < 0.05$ ), compared with the control. Obtained morphometric parameters indicate that the introduction into the body of experimental animals rubomycin hydrochloride leads to a decrease in the diameter of the tubules and the thickening of their walls, where optically sclerosis was noted. Histological examination of the testes of the 2nd group of observations showed enlargement and plethora of mainly venous vessels. Dilation, plethora, stasis, sometimes thrombosis, varicose veins, sacculation, perivascular edema, sclerosis, foci of diapedesis hemorrhages were found in the venous vessels of the hemomicrocirculatory bed of the testes. The dominant venous plethora is complicated by hypoxia, in which the transport of oxygen to cells is impaired, energy synthesis is reduced, functional and metabolic disorders occur, which significantly affect the vital function of the structures of the testes. The latter is confirmed by the presence of dystrophy, necrobiosis of cells and tissues of the investigated organ, infiltrative, sclerotic processes. Significant changes in the interstitial, endocrine and spermatogenic components of the test organ.

**Key words:** rubomycin hydrochloride, testis, morphometry.

Рецензент – проф. Проніна О. М.

Стаття надійшла 06.02.2020 року