

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 12, №1*

2013



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
2013, Т.12, №1**

**Рецензируемый научно-практический журнал  
Основан в 2002 году**

**Учредитель**

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего и профессионального образования  
«Смоленская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Журнал зарегистрирован в Министерстве печати РФ**

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-47250 от 11 ноября 2011 г.  
ISSN 2225-6016

**Подписка на печатную версию** – индекс издания по каталогу агентства «Пресса России» 43 864э

**Подписка на электронную версию** – <http://elibrary.ru>

Key title: Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii

Abbreviated key title: Vest. Smol. gos. med. akadem.

**Главный редактор**

И.В. Отвагин

**Редакционная коллегия:**

В.В. Бекезин (зам. главного редактора), В.А. Правдивцев (зам. главного редактора),  
А.В. Евсеев (науч. редактор), Н.А. Мицюк (отв. секретарь), А.В. Борсуков, В.А. Готов,  
С.Н. Дехнич, А.Е. Доросевич, А.Н. Иванян, С.А. Касумьян, О.А. Козырев, А.В. Литвинов, Н.Н. Маслова,  
Р.Я. Мешкова, В.А. Милягин, О.В. Молотков, Д.В. Нарезкин, В.Е. Новиков, В.М. Остапенко,  
И.А. Платонов, В.Г. Плешков, А.А. Пунин, В.В. Рафальский, А.П. Рачин, С.В. Сехин,  
А.С. Соловьев, Л.В. Тихонова, Н.Ф. Фаращук, Е.А. Федосов, Г.Н. Федоров,  
В.Е. Шаробаро, В.Р. Шашмурина, А.А. Яйленко

**Редакционный совет:**

А. Ювко (Седльце, Польша), И.И. Балаболкин (Москва),  
Р.С. Богачёв (Калининград), А.Г. Грачёва (Москва), В.В. Демидкин (Смоленск),  
В.В. Давыдов (Харьков), В.М. Зайцева (Смоленск), В.В. Зинчук (Гродно), Н.А. Коваль (Тамбов),  
Р.С. Козлов (Смоленск), О.Е. Коновалов (Москва), З.Ф. Лемешко (Москва),  
Т.А. Панкрушева (Курск), В.А. Переверзев (Минск), Л.С. Персин (Москва), А.Ю. Петренко (Харьков),  
Л.С. Подымова (Москва), В.Н. Прилепская (Москва), Т.В. Русова (Иванова),  
В.Г. Сапожников (Тула), В.А. Снежицкий (Гродно), Е.М. Спивак (Ярославль),  
В.Н. Трезубов (Санкт-Петербург), П.Д. Шабанов (Санкт-Петербург)

**Тех. редактор** В.Г. Иванова

**Отв. за on-line версию** И.М. Лединников – <http://www.sgma.info>

**Адрес редакции**

214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28  
Смоленская государственная медицинская академия  
Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51  
e-mail: [normaSGMA@yandex.ru](mailto:normaSGMA@yandex.ru), [vestniksgma@yandex.ru](mailto:vestniksgma@yandex.ru)

Подписано в печать 14.03.2013 г.  
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»  
Тираж 900 экз.

**Отпечатано:**

Печатный салон PrintEX  
Россия, Смоленск  
Тел.: (4812) 40-58-40  
[www.printex.pro](http://www.printex.pro) e-mail@printex.pro

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Вэлком М.О., Разводовский Ю.Е., Садовский Н.И., Переверзева Е.В., Переверзев В.А. Гендерные различия проблем, обусловленных алкоголем, среди учащейся молодежи

Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Биоэлектрическая активность соматосенсорной коры при острой гипоксии с гиперкапнией у кошек

Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А., Парфенов Э.А. Влияние нового антигипоксанта  $\pi$ Q1983 на условно-рефлекторную деятельность мышей

Маркова Е.О., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Пожилова Е.В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксантами и антиоксидантными свойствами

Булычева Е.А., Чикунов С.О., Шпынова А.М., Алпатьева Ю.В. Использование ультразвуковой аксиографии у больных с расстройствами жевательно-речевого аппарата

### ОБЗОРЫ

Аль Меселмани М.А., Евсеева М.А., Абазид Х.А., Евсеев А.В. Влияние ионизирующего излучения на энергетический обмен и морфологию семенников

Филичкин Д.Е., Никитин Г.А. Проблема физической реабилитации кардиологических больных в российской федерации

### ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Зензин А.В., Михалик Д.С., Павлов А.А. Частота выявляемости злокачественных новообразований и предраковых состояний желудочно-кишечного тракта у жителей Смоленской области по данным эндоскопического отделения смоленского областного онкологического клинического диспансера

### УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

Гужва И.В. Коммуникативная компетентность преподавателя как основа формирования партнерских отношений в современном вузе

Шашмурина В.Р., Волченкова Г.В., Загороднова В.П., Мишутина О.Л., Богданова Л.Е. Тестирование как форма оценки профессиональных компетенций врачей-стоматологов на циклах повышения квалификации

Стефанцов Н.М., Молоканов Н.Я., Шашмурина В.Р., Федосеев А.В., Купреева И.В., Девликанова Л.И. Пути совершенствования последипломного образования врачей-стоматологов

### КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Маслова Н.Н., Фетисова Е.С. Особенности течения эпилепсии у детей с синдромом дауна

Фарашчук Н.Ф., Цюман Ю.П. Взаимосвязь между степенью минерализации и структурированностью воды

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES

Welcome M.O., Razvodovsky Yu.E., Sadovsky N.I., Pereverzeva E.V., Pereverzev V.A. Gender differences in problems caused by alcohol among young adult students

Sosin D.V., Evseyev A.V., Pravdivtsev V.A., Evseyeva M.A. Bioelectrical activity of somatosensory cortex during acute hypoxia-hypercapnia in cats

Sosin D.V., Yevseyev A.V., Pravdivtsev V.A., Yevseyeva M.A., Parfenov E.A. Influence of new antihypoxant  $\pi$ Q1983 on mice conditioned reflexes

Markova E.O., Novikov V.E., Parfenov E.A., Pozhilova E.V. Complex compound of ascorbic acid with antioxidant and antihypoxanth properties

Bulycheva Y.A., Chikunov S.O., Shpynova A.M., Alpatyeva Y.V. Application of ultrasonic axiograph for treatment of defects of dental-maxillary apparatus

### REVIEWS

Al Meselmany M.A., Yevseyeva M.A., Abazid H.A., Yevseyev A.V. Ionizing radiation action on energy metabolism in testicle tissue and its morphology

Filichkin D.E., Nikitin G.A. The problem of physical rehabilitation patients with diseases of the cardiovascular system in russian federation

### ORGANIZATION OF HEALTH

Zenzin A.V., Mikhailik D.S., Pavlov A.A. Frequency of gastrointestinal malignancies and pre-cancerous diseases endoscopically diagnosed in Smolensk region oncologic outpatients

### EDUCATION PROCESS

Guzhva I.V. The communicative competence of the teacher is the foundation of the formation of the partnerships in the modern institute of the higher education

Shashmurina V.R., Volchenkova G.V., Zagorodnova V.P., Mishutina O.L., Bogdanova L.E. Testing as a form of evaluation of professional competence of stomatologists on cycles of improvement of professional skills

Stefantsow N.M., Molokanov N.Y., Shashmurina V.R., Fedoseyev A.V., Kupreyeva I.V., Devlikanova L.I. The ways of improvement dentist's education

### BRIEF REPORTS

Maslova N.N., Fetisova E.S. Featyres of epilepsy in children with down syndrome

Farashchuk N.F., Tsyuman Yu.P. Correlation between the degree of mineralization and structuring of water

## ОБЗОРЫ

УДК [576,311,347:612.617,6:614,876] 0,29,9

**ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН И МОРФОЛОГИЮ СЕМЕННИКОВ**© Аль Меселмани М.А.<sup>1</sup>, Евсеева М.А.<sup>2</sup>, Абазид Х.А.<sup>3</sup>, Евсеев А.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 246000, Гомель, ул. Ланге, 5<sup>2</sup>Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>3</sup>Университет Аль-Баас, Сирийская арабская республика, Хомс, п. я. 77

*Резюме:* В обзоре представлены современные сведения об изменении обмена энергии и митохондриального окисления в клетке и ткани семенников под воздействием ионизирующего излучения в целом и, в частности, малых доз внешнего  $\gamma$ -излучения, а также облучения при инкорпорации малых доз  $^{137}\text{Cs}$ . Дано представление об антиоксидантной системе семенников и её реакции на воздействие ионизирующего облучения. Описаны типичные изменения морфологии семенников после воздействия проникающей радиации.

*Ключевые слова:* семенники, митохондриальное окисление, энергетический обмен, ионизирующее облучение, низкие дозы,  $^{137}\text{Cs}$

**IONIZING RADIATION ACTION ON ENERGY METABOLISM IN TESTICLE TISSUE AND ITS MORPHOLOGY**Al Meselmany M.A.<sup>1</sup>, Yevseyeva M.A.<sup>2</sup>, Abazid H.A.<sup>3</sup>, Yevseyev A.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University, Belarus, 246000, Gomel, Lange St., 5<sup>2</sup>Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28<sup>3</sup>Al-Baath University, Syrian Arab Republic, Homs, p. o. Box: 77

*Summary:* The review observes modern data about changes in energy metabolism and mitochondrial oxidation in a cell and in testicle tissue after their ionizing radiation, after low-dozed  $\gamma$ -ray and after incorporation of  $^{137}\text{Cs}$  in low dozes. Conception about antioxidative system of testicle and its reactions on ionizing radiation action are added. The typical morphological changes after action of penetrating radiation are described too.

*Key words:* testicle, mitochondrial oxidation, energy metabolism, ionizing radiation, low dozes,  $^{137}\text{Cs}$

**Современные представления об энергетическом обмене в клетке**

Состояние митохондриального окисления в клетках семенников имеет важнейшее значение для нормального функционирования мужской репродуктивной системы [42, 102].

Дыхательная или электрон-транспортная цепь (ЭТЦ) представляет собой сложную мультикомпонентную структуру, состоящую из 4-х белковых комплексов, встроенных во внутреннюю митохондриальную мембрану [153] (табл.).

Комплекс I является начальным из мембранных звеньев полной ЭТЦ, выполняя роль посредника между никотинамидными дегидрогеназами матрикса и мобильным  $\text{CoQ}$  мембраны [119]. Он обозначается как  $\text{NADH}_2$ -дегидрогеназа и представляет собой крупное (до 900 кДа) объединение десятков разных субъединиц, 7 из которых кодируются митохондриальной ДНК (рис.).

Многие субъединицы гидрофобны и организованы в трансмембранные  $\alpha$ -спирали. На весь комплекс приходится одна молекула ФМН, которая нековалентно, но прочно связана с гидрофильным фрагментом фермента, выступающим в матрикс, и является первичным акцептором электронов от  $\text{NADH}_2$  [130]. Следующее затем поочередное восстановление  $\text{FeS}$ -центров соответствующих субъединиц, сопряжено с протонированием определенных группировок апопротеина. Обладая редокс-потенциалом от -0,37 до -0,15 В, эти центры образуют цепочку

одноэлектронного транспорта в конечном счете на две молекулы убихинона, связанных с белками комплекса прочно, но по-разному (а потому различаются и их свойства). Возникший убихинол передает потом атомы водорода тем молекулам КоQ которые свободно мигрируют в мембране [129].

Таблица. Структурно-функциональная характеристика комплексов электрон-транспортной цепи

НАЗВАНИЕ	ЛОКАЛИЗАЦИЯ, СОСТАВ, ФУНКЦИИ	Редокс-центры	Транс-локация
<b>А. НАЧАЛЬНЫЕ (альтернативные) звенья митохондриального окисления</b>			
Комплекс I (НАД- $H_2$ -убихинон-оксидоредуктаза)	Трансмембранный комплекс из десятков субъединиц. Предназначен для окисления молекул НАД $H_2$ , продуцируемых растворимыми (внеклеточными) никотинамидными дегидрогеназами	1 ФМН 4 FeS-белка 2 КоQ	4 H <sup>+</sup>
Комплекс II (сукцинатдегидрогеназа)	Состоит из серии субъединиц, внедренных во внутреннюю мембрану со стороны матрикса; переносит 2 e <sup>-</sup> и 2 H <sup>+</sup> от янтарной кислоты (сукцинат) на мобильный убихинон липидного бислоя	1 ФАД 3 FeS-белка 1 гем <i>b</i>	0
ЭТФ-дегидрогеназа	ФАД-содержащий железо-серный белок, обладающий трансмембранным участком. Генерирует убихинол за счет окисления ЭТФ (электронтранспортирующий флавопротеин), восстанавливаемого различными ФАД-зависимыми дегидрогеназами митохондрий	1 ФАД 4 FeS-центра	0
<b>Б. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ (общие) звенья системы митохондриального окисления</b>			
Комплекс III (цитохром <i>b-c<sub>1</sub></i> ; убихинол-цитохром- <i>c</i> -редуктаза)	Трансмембранный белок из 11 субъединиц, включая цитохром <i>b</i> (с двумя молекулами гема <i>b</i> ), цитохром <i>c<sub>1</sub></i> (с ковалентно связанным гемом <i>b</i> ) и FeS-белок. Они образуют цепочку поочередного транспорта каждого электрона от КоQ $H_2$ на цитохром <i>c</i> межмембранного пространства, примыкающий к мембране	3 гема <i>b</i> 1 FeS-белок	2 H <sup>+</sup>
Комплекс IV (цитохром- <i>c</i> -оксидаза)	Ансамбль из 6 субъединиц. Из них каталитическая богата трансмембранными доменами (12) и содержит не только 2 гема, но и атом меди (медь «В»). С привлечением «иной» меди (медь «А») другой субъединицы, она обеспечивает поток электронов от цитохрома <i>c</i> снаружи мембраны на молекулу O <sub>2</sub> в матриксе	1 гем <i>a</i> 1 гем <i>a<sub>3</sub></i> 1 медь «А» 1 медь «В»	4 H <sup>+</sup>

Комплекс III, тоже трансмембранный, является следующим звеном системы митохондриального окисления. Он состоит из серии субъединиц общей массой около 250 кДа. Главную роль играют 3 из них: железо-серный белок 2Fe-2S, цитохром *b* (содержащий два близких по свойствам гема *b*) и цитохром *c<sub>1</sub>* (отсюда другое название комплекса – цитохром *b-c<sub>1</sub>*). Все они образуют цепочку редокс-центров, которая реализует перенос электронов от КоQ $H_2$ , мигрирующего в пределах внутренней мембраны митохондрий, на молекулы цитохрома *c*, примыкающие к ее внешней стороне (протоны при этом остаются в среде). Остальные субъединицы комплекса III нужны для его структурирования, а также для обеспечения контакта цитохрома *b* с донором электронов (КоQ $H_2$ ) или цитохрома *c<sub>1</sub>* с цитохромом *c* (их акцептором). Последний представляет собой небольшой белок, способный перемещаться в межмембранном пространстве, контактируя с внутренней мембраной митохондрий. По существу, он является внеклеточным связующим звеном между комплексами III и IV [38, 112].

Комплекс IV (цитохром-*c*-оксидаза) – это конечное звено в цепи электронного транспорта от исходно окисляемого метаболита на молекулярный кислород. Состоит из нескольких субъединиц, одна из которых (25 кДа) содержит атом меди, связанный с двумя радикалами гистидина и двумя -цистеина. Этот атом (медь «А») участвует в переносе электрона с цитохрома *c* на гем *a* трансмембранной субъединицы. Будучи самой крупной (57 кДа), она имеет еще один редокс-центр, который включает в себя гем *a<sub>3</sub>* и атом меди (медь «В»), и осуществляет передачу электрона



цитохрома *c* до кислорода. Важным инструментом при изучении последовательности и механизмов реакций фосфорилирования в ЭТЦ являются специфические ингибиторы. Согласно Э. Рэкер (1979) [21] существует 3 класса соединений, препятствующих окислительному фосфорилированию:

- 1) Ингибиторы окислительной цепи, блокирующие перенос электронов на определенном участке ЭТЦ (цианид, антимицин, азид и др.).
- 2) Разобщители (разобщающие агенты), которые подавляют фосфорилирование АДФ, не влияя при этом на перенос электронов, и стимулируют рассеивание энергии в виде тепла (2,4-динитрофенол, карбонил трифторфенилгидразон).
- 3) Ингибиторы переноса энергии, препятствующие превращению энергии окисления в АТФ, ингибируя перенос энергии (олигомицин, рутамицин).

В митохондриях животных поток электронов может ингибироваться в разных точках электрон-транспортной цепи. Активность комплекса I, например, ингибируется ротеноном, пиерицидином, амиталом [18, 21].

Ротенон образует прочный комплекс с НАДН-дегидрогеназой, и предполагают, что он блокирует перенос электронов от FeS-белков на убихинон. Для 65% ингибирования достаточно 33 нМ ротенона на 1 грамм митохондриального белка.

Амитал является барбитуратом и в высоких концентрациях блокирует НАДН-дегидрогеназу. Пиерицидин А – антибиотик, синтезируемый бактерией рода *Streptomyces*. Это структурный аналог убихинона и, следовательно, конкурирует с ним за перенос электронов. Ингибирование на 50% достигается при концентрации 20 нМ на 1 грамм митохондриального белка [4]. Перенос электронов в комплексе II ингибируется теноилтрифторацетоном, который является избирательным ингибитором сукцинатдегидрогеназы, а также малонатом и оксалоацетатом.

Комплекс III ингибируется антимицином, который является антибиотиком. Он блокирует перенос электронов между цитохромом *b* и убихиноном в протон-проводящем Q-цикле. Блокирование происходит при низких концентрациях – при связывании 1 моля ингибитора с 1 моль фермента [18]. Комплекс IV блокируется цианидом, азидом и оксидом углерода (СО), причем во всех случаях ингибиторы взаимодействуют с цитохромом *a<sub>3</sub>*. Азид и цианид образуют координационный комплекс с Fe<sup>3+</sup> феррицитохрома *a<sub>3</sub>*, а СО с Fe<sup>2+</sup>. Блокирование на 50% достигается при действии азиды, цианида и СО в концентрациях 0,7; 0,5; 40 мМ, соответственно [4].

Кроме дыхательной функции, митохондрия играет важную роль в феномене апоптоза, являющем собой форму запрограммированной смерти клетки и поддерживающим развитие гомеостаза в тканях многоклеточных организмов. Дисфункция на любом уровне клеточного апоптического сигнального пути в конце приводит к выделению апоптических факторов от митохондриального межмембранного пространства, что приводит к организованной смерти клетки. Роль митохондрии в апоптическом пути сложна и не полностью раскрыта. Известно, что ЭТЦ производит активные формы кислорода (АФК) и разрушение этой цепи увеличивает это производство [30]. Уровень производства АФК может влиять на степень апоптоза [48]. Активация окислительного фосфорилирования через кальций привела бы к увеличению дыхания и росту митохондриального мембранного потенциала, сопровождаемого увеличением АФК, которые образуются на митохондриальных мембранных потенциальных уровнях [93]. Митохондриальные факторы, участвующие в регуляции апоптоза, могут быть значимы для определения восприимчивости к некоторым болезням, поскольку апоптоз выступает в качестве звена патогенеза.

Митохондрии обладают способностью накапливать и сохранить кальций, и эта способность крайне важна для передачи сигналов Ca<sup>2+</sup>, регулирования метаболизма, производства АТФ и других процессов, включая нейросекрецию. Перегрузка способности Ca<sup>2+</sup> к буферизации, ишемия/реперфузия, окислительный стресс могут привести к увеличению митохондриальной проницаемости пор транзиции, что может привести к некрозу и апоптозу [111].

Также важно подчеркнуть, что митохондрия концентрирует в себе большую часть окислительных метаболических путей и содержит многочисленные редокс-переносчики и сайты, потенциально способные к одноэлектронному восстановлению кислорода до супероксидного аниона (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) – предшественника других АФК [1, 87]. При отсутствии дефектов ЭТЦ митохондрий роль основных генераторов O<sub>2</sub><sup>-</sup> отводят комплексам I [87] и III [68].

Дыхательная функция митохондрий обеспечивает большую часть потребностей клетки в энергии. Дыхательные механизмы расположены во внутренней митохондриальной мембране. Важно отметить, что митохондрию кодируют 13 из этих белков, насчитывающих более 83, а остаток этих

комплексов [89, 132] кодируют ядерные гены. Синтез АТФ начинается, когда электроны, их эквиваленты и сукцинат, произведенные посредничским метаболизмом (цикл Кребса), получают комплексами I и II и последовательно транспортируются через окислительно-восстановительные группы к конечному получателю, комплексу IV, передающего электроны кислороду для образования воды. В процессе тканевого дыхания протоны транспортируются от матрицы до межмембранного пространства комплексами I, II, III, и IV. В последующем АТФ-синтетаза использует энергию электрохимического градиента, предназначенного для того, чтобы транспортировать протоны обратно в митохондриальную матрицу. Этот процесс происходит вместе с синтезом АТФ [112].

Кроме дыхания, митохондрии выполняют множество других клеточных функций, таких как участие в синтезе гемма, биосинтез липидов, участие в метаболизме аминокислот, железа, нуклеотидов, гомеостазе кальция, в регулировании цитозольных сигнальных путей. Установлено, что митохондрии также активно участвуют в метаболизме ксенобиотиков, а также в регуляции уровня чувствительности глюкозы к инсулину. Следует отметить, что осуществление большинства функций митохондрий в значительной степени зависит от импорта ядерных белков [99].

Ранее было отмечено, что в ходе осуществления процессов тканевого дыхания митохондрии образуют большое количество АФК, таких как супероксидный анион ( $O_2^-$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ), гидроксильный радикал (ОН $\cdot$ ). Известно, что роль цикла Кребса заключается в производстве электронов для нормального функционирования ЭТЦ. При определённых обстоятельствах, электроны могут передаваться кислороду напрямую, что может способствовать увеличению производства АФК. Прямое присоединение кислородом электронов приводит к возникновению  $O_2^-$ , который в дальнейшем может быть преобразован в  $H_2O_2$ . Избыток  $H_2O_2$  обычно детоксифицируется антиоксидантами – пероксидазой глутатона и каталазой. Тем не менее, в присутствии низких концентраций переходных металлов (например,  $Fe^{2+}$ ) перекись водорода может преобразовываться в ОН $\cdot$ . Можно предположить, что производство АФК должно возрастать в условиях присутствия лишних электронов, что возможно при производстве энергии избыточном количестве и/или при нарушении деятельности ЭТЦ [5].

В последнее время большое значение придаётся участию АФК митохондрий в формировании окислительного стресса, особенно в патологии [1], однако дефицит фактических данных препятствует всестороннему пониманию роли митохондрий в развитии окислительного стресса. Не вызывает сомнений факт возможности в ходе реализации окислительного стресса избыточного образования АФК в митохондриях клетки. В дальнейшем в ходе реализации свободно-радикальных реакций, инициируемых АФК, неизбежно формирование новой волны окислительного повреждения молекулярных структур. В свою очередь известно, что нарушение механизма детоксикации активных форм кислорода и свободных радикалов может также способствовать возникновению окислительного стресса. Упрощённое понимание степени участия митохондрий в этом явлении обычно сводят к наличию баланса между функциональной активностью АФК-производящих элементов ЭТЦ и многочисленными компонентами антиоксидантной системы митохондрии [1, 91].

Тем не менее, в ходе изучения функции митохондрии был установлен ряд наиболее важных фактов:

- 1) митохондриальные АФК являются не только агентами повреждения митохондриальных мембран, и, как следствие этого, агентами дестабилизации процессов тканевого дыхания, но представляют собой важные элементы, выполняющие сигнальную функцию, позволяющие судить о состоянии и функциональной активности клетки [39];
- 2) митохондрия играет важную роль в апоптозе. Выделение апоптотических факторов от митохондриального межмембранного пространства приводит к организованной смерти клетки [93];
- 3) оксид азота (NO) является одним из важнейших регуляторов митохондриальной функции [39];
- 4) митохондрии представляют собой органеллы клетки, способные делиться, соединяться друг с другом, перемещаются внутри клетки [28]. Сведения об особенностях строения митохондрий сделали в последующем возможным построение и тестирование моделей, обеспечивающих передачу электронов в пределах единого комплекса и его сопряжение с механизмами передачи протонов.
- 5) митохондрия активно управляет внутриклеточным  $Ca^{2+}$  как и при физиологических условиях, так и патологических состояниях.

Все перечисленные факты свидетельствуют о многосторонней регуляторной роли митохондрий в работе здоровой и патологически изменённой клетки [39, 41].

Представленные сведения, позволяют обнаружить точки соприкосновения между общепринятым, биоэнергетическим представлением на роль митохондрии в жизнедеятельности клетки, и новейшими теориями. Совершенно по-новому теперь выглядит роль  $Ca^{2+}$ , которая ранее рассматривалась только с позиций его участия в тканевом дыхании на правах одного из активаторов процессов окислительного фосфорилирования [33]. В настоящее время трудно отрицать значение  $Ca^{2+}$  как центрального эффектора различных физиологических и патологических внутриклеточных процессов [39, 41, 64].

Исходя из вышеизложенного, следует ещё раз подчеркнуть важность тонкого взаимодействия между процессами окисления и фосфорилирования, протекающих в митохондриях клеток с участием сложного комплекса стимуляторов, регуляторов, системы сигнализации структурно-функционального состояния клетки, направленного, в конечном счёте, на организацию важнейшего для жизнедеятельности организма биологического процесса – производства внутриклеточной энергии [5, 6].

### **Обмен энергии и митохондриальное окисление в семенниках**

Семенники являются одним из наиболее активных в метаболическом отношении органом, что обеспечивает высокие показатели репликации их клеток [63]. Энергия репликации в семенниках млекопитающих обеспечивается, главным образом, за счёт глюкозы, причём её большая часть тратится на синтез белка сперматозоида [37, 105]. Высокий уровень метаболизма и катаболизма, включая и энергетический обмен, в мужских половых железах поддерживается за счёт наличия единой сети биохимических реакций, вовлекающей в работу ряд специфических ферментов семенников, которые, в свою очередь, осуществляют контроль над процессами гормонального регулирования и межклеточного взаимодействия [37, 134]. Надлежащее функционирование этой сети чрезвычайно важно для тестикулярной физиологии.

В качестве дополнительного регулятора тестикулярной функции выступает собственно смерть половой клетки. Нарушение этого механизма регуляции также связано с некоторыми видами расстройств мужской репродуктивной системы [101, 162]. Установлено, что клетки семеноносного эпителия отличаются друг от друга чувствительностью к сигналам, которые формирует смерть сперматозоидов, а также к субстратам, необходимым для нормального протекания в них энергетических превращений. Сперматогонии, зрелые сперматозоиды и соматические клетки Сертоли характеризуются высоким уровнем гликолитических реакций. В свою очередь, сперматоциты и сперматиды производят АТФ, преимущественно посредством процессов митохондриального окислительного фосфорилирования. Интересен факт, что типы клетки, использующие ОФ для производства энергии (сперматоциты и сперматиды) являются чувствительными к сигналам, стимулирующим смерть сперматозоидов, таким как гормональная депривация и гипертермия [76, 162].

Митохондриальная продукция АТФ играет важную роль в процессах регулирования апоптоза мужской половой клетки, метаболизма энергии, катаболизма, а также имеет большое значение для физиологии и патологии семенников [101, 162]. Есть мнение, что производство АТФ в значительной степени направлено именно для реализации апоптических явлений в сперматозоидах.

Общеизвестно, что старение всегда сопровождается изменениями в метаболизме энергии. Эти изменения во многом обусловлены молекулярными и функциональными изменениями свойств биологических мембран. В ходе сперматогенеза, также как и в процессе старения наблюдаются изменения соотношения жирных кислот в составе мембран, что способствует изменению белково-липидных взаимодействий, в конечном счёте, приводящих к снижению активности митохондриальных ферментов.

Исходя из данных литературы, можно констатировать, что энергетический обмен в семенниках зависит:

- от особенностей строения сперматозоидов и клеток семенников, выделяемых ими биологически активных веществ, уровня активности соматических органов, таких как миокард, печень, почки, мышцы, содержащих в составе своих клеток большое количество митохондрий [67, 281],
- от морфологических изменений и собственно энергетического метаболизма тестикулярной митохондрии в процессе сперматогенеза [164]. Морфологически выделяют 3 типа митохондрии:
  - а) обычный ортодоксальный тип (*cristae orthodox-type*) в клетках Сертоли, сперматогониях,

прелептотене, лептотене и сперматоцитах; б) промежуточная форма митохондрии в лептотене и зиготене сперматоцитов; в) конденсированная форма митохондрии в пахитене сперматоцитов, сперматидях и сперматозоиде [103];

- от степени зрелости семенников. Зрелые семенники, по сравнению с незрелым, характеризуются довольно низким уровнем потреблением кислорода и различной степенью выраженности аэробного и анаэробного гликолиза [103];
- от степени активности  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы в семенниках [152];
- от наличия субстратов биологического окисления. Известно, что лактат и пируват являются основными субстратами для энергического метаболизма клеток Сертоли, нарушение функции которых немедленно отражается на снижении темпов формирования мужских половых клеток. Эти субстраты также незаменимы для сперматоцитов и сперматид [37, 107];
- от состояния глюкозо-транспортных систем. Интересно, что согласно современным данным в семенниках определяют значительно более высокое содержание GLUT8 (третий вид переносчика глюкозы в организме млекопитающих), чем в сердце, почках и печени. Установлено, что GLUT8, играющий значительную роль в энергетических превращениях сперматозоидов главным образом, локализуется в семенных канальцах [66].
- от наличия наличие лактатдегидрогеназы С4 (ЛДГ-С4) – изоэнзима ЛДГ. ЛДГ-С4 в семенниках, играет существенную роль в поддержании процессов гликолиза и производстве АТФ в жгутике, что необходимо для сохранения мужской фертильности и обеспечения функции спермы [43]. Установлена корреляция между содержанием в семенниках ЛДГ-С4, количеством подвижных сперматозоидов и уровнем митохондриальной активности сперматоцитов. ЛДГ-С4 присутствует в мужских половых клетках и специфических семенников [43, 65, 159]. Гетеротетрамеры, содержащие ЛДГ-С и ЛДГ-А или ЛДГ-В, не были обнаружены ни в мышечных клетках, ни в клетках семенников человека [110]. Принято считать, что ЛДГ-С4 является единственным активным представителем ЛДГ в сперматозоиде [26];
- от содержания в митохондриях семенников пируватдегидрогеназы (ПДГ). Установлено, что для сперматозоидов, получающих почти всю их энергию из углеводов посредством окисления пирувата, особенно важно наличие ПДГ-2, ПДГ-К3 [154];
- от концентрации высоко специфических глутаматных рецепторов – mGlu в семенниках млекопитающих. Существует гипотеза, что рецепторы mGlu1 регулируют активность клеток Лейдига [27]. В опытах на крысах показано, что рецепторы mGlu5 отвечают за подвижность спермы [80]. В частности, в человеческих семенниках рецепторы mGlu5 присутствуют в большом количестве в семенных канальцах, в то время как mGlu1 были обнаружены в клетках Лейдига в межтрубном пространстве [27];
- от степени насыщенности жирных кислот, содержащихся в мембранах сперматоцитов. Имеются сведения, что фосфолипиды семенников особенно восприимчивы к окислению. Последнее объясняется не только высоким содержанием в них полиненасыщенных жирных кислот, но также наличием в мембранах клеток наряду с неферментативными ферментативных систем способных способствовать процессам переокисления липидов с формированием свободных радикалов [63].

Согласно данным литературы, производство АТФ посредством гликолиза или окислительного фосфорилирования является главным источником энергии для поддержания различных функций и подвижности спермы [105, 145, 148]. Это также способствует увеличению количества подходящих для производства энергии субстратов, но требует значительных затрат кислорода.

Образование в ходе сперматогенеза высокодефферинцированных клеток, предопределяет высокий уровень потребления кислорода митохондриями клеток зародышевого эпителия. В свою очередь, митохондриальное потребление кислорода зависит от активности митохондриальной электронной транспортной цепи и АТФ-синтазы, которые образуют систему ОФ. Установлено, что чем выше активность четырех дыхательных комплексов ЭТЦ, тем значительней подвижность спермы. Следует отметить, что помимо эффективного окислительного фосфорилирования для сохранения подвижности спермы также необходимо отсутствие каких-либо повреждений в структуре гена mt ДНК являются [145].

Анализ литературы позволил установить, что активность ЭТЦ митохондрий в семенниках напрямую зависит от следующих факторов:

- 1) от уровня активности кофермента  $\text{CoQ}$ , и, особенно,  $\text{CoQ}_{10}$ , которые являются важными компонентами в составе ЭТЦ митохондрий в ткани семенников. Их присутствие коррелирует с

- уровнем подвижности спермы, и оказывает положительное влияние на мужскую фертильность, что делает обоснованным применение диетотерапии бесплодия у мужчин [92, 117];
- 2) от наличия в ЭТЦ митохондрий сперматоцитов двух типов цитохрома, таких как соматический цитохром с (Cyt cS) и специфический цитохром с семенников (Cyt cSc или Cyt cS), участвующих в реакциях апоптоза мужских половых клеток и защищающих сперму от повреждений H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [155];
  - 3) в исследованиях *in vitro* установлено, что добавление витаминов А, Е и С в еду и питьевую воду способствует увеличению их содержания в плазме крови, семенниках и сперме, а также повышению уровня тестостерона в плазме с увеличением подвижности спермы и снижением скорости протекания реакций перекисного окисления липидов [24, 46, 115, 136, 143];
  - 4) от содержания в семенниках и лимфатических органах ионов Ca<sup>2+</sup>, способного оказывать активирующее влияние на НАДФН-оксидазу 5 (NOX5). Предполагают, что изменение концентрации Ca<sup>2+</sup> в сперматоцитах и лимфатических клетках, может существенно отражаться на уровне активности лимфоцитов и спермы [157];
  - 5) от наличия в семенниках специфического митохондриального белка-разобщителя UCP5, принимающего активное участие в гормональном контроле метаболических процессов. Высокие концентрации этого белка помимо семенников обнаружены также в головном мозге, почках, матке, сердце, лёгких, печени, и скелетной мускулатуре [127].

### Антиоксидантная система семенников

В соответствии с литературными данными, в ткани семенников присутствует множество антиокислительных систем с ферментативными и неферментативными механизмами действия. Роль этих систем весьма важна в силу современных воззрений на участие окислительного стресса в патогенезе дисфункции семенников [44, 115, 136, 138]. В частности, считается общепризнанной диетотерапия, включающая в себя потребление таких антиокислителей как витамины А, С, Е, β-каротин, микропитательных веществ типа фолата и цинка. Подобная диета способствует нормализации состава спермы, обеспечению достаточной подвижности сперматозоидов и в целом репродуктивной функции и фертильности [54, 60]. В ходе клинических испытаний также была установлена роль витамина Е в процессе стероидогенеза в клетках Лейдига. Активное использование факторов антиокислительной защиты позволяет семенникам обеспечивать удвоение функции стероидогенеза в сочетании с увеличением производства спермы [63, 137, 149].

### Тестостерон

Тестостерон является главным гормоном семенников. Он представляет собой стероид С19 группы гидроксила С17, синтезируемый холестерином в клетках Лейдига [135].

Секреция тестостерона клеток Лейдига управляется лютеинизирующим гормоном (ЛГ). ЛГ действует через змеевидные рецепторы, повышая уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в этих клетках с повышением активности протеинкиназы. Это, в свою очередь, ведёт к активизации 20,22-десмолазы, катализирующей деградацию боковой цепи холестерина с его переходом в прегненолон. Превращение холестерина в прегненолон является первым и необходимым этапом для синтеза тестостерона. По завершении синтеза тестостерон поступает в систему кровообращения и транспортируется в различных формах к органам и тканям.

Установлено, что 98% тестостерона транспортируется кровью в связанном с белками плазмы виде. Таким образом, только 2% тестостерона перемещается в свободной форме. Свободный тестостерон проникает в клетки через плазматические мембраны пассивно или посредством механизма облегчённой диффузии. Тестостерон способен взаимодействовать исключительно с клетками-мишенями, поскольку он соединяется только со специфическим внутриклеточным рецептором. Затем комплекс рецептор-стероид связывается с ДНК в ядре, облегчая процесс транскрипции различных генов. Цитоплазма некоторых клеток-мишеней содержит фермент 5α-редуктазу, которая преобразовывает тестостерон в дигидротестостерон (ДГТ). Именно ДГТ стимулирует клетки Сертоли, простаты, семенных пузырьков и наружных половых органов [135].

Установлено, что тестостерон в цитоплазме некоторых клеток может превращаться в эстроген с помощью фермента ароматазы. Этот фермент имеется в составе нейронов головного мозга, клеток Сертоли неполовозрелых самцов и клеток Лейдига взрослых самцов. Последующий метаболизм тестостерона в большинстве тканей проявляется в его трансформации в 17-кетостероиды, главным образом, в андростерон. В печени эти кетостероиды подвергаются глюкуронизации и

присоединяют сульфаты, что делает их водорастворимыми. В последующем все эти конечные продукты выделяются через почки [148].

Последние сведения о роли митохондрий в синтезе тестостерона показали, что тестостерон и 5 $\alpha$ -дигидротестостерон (ДГТ) являются для млекопитающих основными мужскими половыми гормонами (андрогены). Тестостерон представляет собой андроген, в специфических тканях трансформирующийся ферментом 5 $\alpha$ -редуктазой в ДГТ. Именно ДГТ вызывает различные ответные реакции этих тканей. Функцию основного производителя тестостерона в семенниках млекопитающих осуществляют Клетки Лейдига. Причём все необходимые для его синтеза белки и ферменты, присутствуют в митохондриях этих клеток.

Для успешного стероидогенеза митохондрия должна активно дышать. В связи с этим, любые изменения в состоянии данной функции митохондрии могут оказать влияние на процесс регуляции биосинтеза стероидов. Во время электронно-транспортных реакций в ЭТЦ могут постоянно образовываться и накапливаться АФК [120]. Чрезмерный синтез АФК может вызвать кумулятивный окислительный стресс, который, как полагают, является одной из главных причин клеточного старения и снижения способности производить тестостерон в клетках Лейдига [122].

Вступив в контакт с мембранными рецепторами клеток Лейдига, ЛГ стимулирует в них синтез тестостерона [146]. В конечном счёте, ЛГ повышает доставку холестерина к внутренней мембране митохондрии, где он метаболизируется цитохромом P450 в прегненолон [83]. Хронические и острые эффекты ЛГ во многом зависят от активности цАМФ-киназы белка сигнального пути [52]. Ключевую роль на этом этапе играет митохондрия, которая способна ограничивать биосинтез стероидных гормонов, препятствуя перемещению холестерина к собственной внутренней мембране, путём вовлечения в процесс особого стероидогенного белка (StAR) [49, 56, 141] и изменения состояния периферических бензодиазепиновых рецепторов [113, 151]. Как установлено, белок StAR содействует передаче холестерина цитохромом P450 из внешней на боковую цепь внутренней митохондриальной мембраны, которая располагается на матричном месте митохондриальной внутренней мембраны, преобразовывая холестерин в прегненолон. В последующем прегненолон выдвигает из митохондрии гладкий эндоплазматический ретикулум, в котором он далее посредством ферментативных реакций преобразуется в тестостерон, катализируемый серией 3-х ферментов: 3 $\beta$ -гидроксистероида дегидрогеназы (3 $\beta$ -ГСД), 17 $\alpha$ -гидроксиллазы P450 (P450c17), и 17 $\beta$ -гидроксистероида дегидрогеназы (17 $\beta$ -ГСД) [131].

В свою очередь, периферические бензодиазепиновые рецепторы позволяют холестерину проникнуть в митохондрии, а также участвует в регулировании мембранного потенциала митохондрий. Как было показано, изменение редокс-потенциала в клетках Лейдига приводит к конформации бензодиазепиновых рецепторов и снижению их способности принимать участие в транспорте холестерина через клеточные мембраны [165]. С другой стороны, есть сведения, что митохондрия способна регулировать содержание кальция внутри клетки [109, 111]. Блокирование ЭТЦ, о чём упоминалось выше, приводит к повышению содержания  $Ca^{2+}$  во многих типах клеток [35, 78], что также отражается на процессах стероидогенеза в клетках Лейдига. Известно, что концентрация внутриклеточного  $Ca^{2+}$  увеличивается параллельно со стимулированием производства тестостерона, а снижения содержания  $Ca^{2+}$ , например, посредством хелирования, подавляет стероидогенез. Причём, доказано, что синтез тестостерона зависит именно от содержания  $Ca^{2+}$  в клетках Лейдига, а не от активности в них цАМФ [40, 161].

На основании выше изложенного и в соответствии с литературными данными [100] можно, заключить, что для осуществления нормального стероидогенеза в клетках Лейдига митохондрия должна быть поляризованной и сохранять хорошие показатели дыхательной активности. При этом изменения функционального состояния митохондрий могут существенно отражаться на процессе регуляции биосинтеза стероидов.

### **Влияние ионизирующего излучения на семенники**

Воздействия экологической и биологической радиации очень опасны для здоровья человека. В литературе имеются исчерпывающие данные о взаимодействии излучения с биологическим материалом [14, 15, 20].

Согласно мнению Ю.Б. Кудряшова (1987), радиоактивное излучение вызывает в клетках организма следующие изменения: 1) повреждение клеточных мембран продуктами пероксидации липидов; 2) повреждение ДНК ядерного аппарата; 3) образование свободных радикалов (АФК), вызывающих в клетках вторичные повреждения.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что излучение способно вызывать повреждение клеток за счёт 2-х механизмов:

Во-первых, непосредственно путём разрыва межмолекулярных связей клеточных компонентов радиоактивными частицами.

Во-вторых, косвенно через образование свободных радикалов (высоко реактивных атомов или молекул с единственным непарным электроном). Эти радикалы могут инактивировать биохимические процессы в клетках или же взаимодействовать с генетическим материалом. Повреждения, возникшие вследствие воздействия излучения, могут быть полностью восстановлены. В противном случае клетка погибает или начинает размножаться с нарушением процессов дифференцировки [12, 13]. Биологические дефекты могут также инициироваться низкими дозами излучения. При этом в клетках развиваются процессы аналогичные таковым, возникающим в ходе обычного окислительного их повреждения, характерного для любой живой клетки [9, 10, 19, 123].

Данные литературы свидетельствует о том, что проблема изучения воздействия малых доз ионизирующего излучения на мужскую репродуктивную систему является актуальной проблемой из-за опасности не только в отношении фертильности, но и для будущего поколения детей облученных родителей, а также из-за эффектов облучения на гонадотропин гипофиза и надпочечную кору [3, 9, 19, 20, 23].

Изучение нарушений, возникающих в семенниках млекопитающих под действием ионизирующих излучений, занимает одно из важнейших мест в радиобиологии, поскольку сперматогенный эпителий обладает способностью к непрерывному обновлению клеток, обладающих различной чувствительностью к радиации, и является удобной моделью для исследования радиационных эффектов и оценки их последствий, которые могут вызвать бесплодие и передаться следующему поколению [62].

Отмечено, что сексуальная активность животных и людей, приживающихся в загрязненной радиацией зоне, заметно снижается. Были проведены исследования изменений биохимических механизмов развития олигозооспермии у мужчин под действием малых доз длительного радиационного излучения вследствие аварии на ЧАЭС [22]. Из-за распространения угрозы облучения в настоящее время инициированы работы в области радиотерапии [62, 94, 155]. Установлено, что лечение больных раком простаты посредством внешнего радиоактивного облучения, проводимое в малых дозах в условиях незащищенных семенников, приводит к бесплодию и ухудшению гормональной функции [32, 69, 98]. Предполагают, что механизм влияния на мужские зародышевые клетки низкодозового облучения с последующим гоноцитным вырождением, напрямую связан с активацией феномена апоптоза [96, 155, 160].

Общеизвестно, что гонады обладают высокой чувствительностью к воздействию ионизирующего излучения. Половые железы, наряду с костным мозгом, отнесены к 1-й группе критических органов облучения. Наиболее чувствительными к радиации клетками семенников являются сперматогонии, в то время как наиболее устойчивыми – сперматозоиды [69, 95, 163]. После облучения в умеренных дозах способность мужчин к воспроизведению потомства снижается не сразу, так как сперматозоиды остаются сравнительно подвижными. Если же повреждены все сперматогонии, то вскоре наступает полная стерильность. Установлено, что облучение в дозе 0,1 Гр через 1 год приводит к достоверному снижению количества сперматозоидов.

Важно отметить, что не все клетки семенников одинаково чувствительны к облучению. Особо чувствительными, как установлено, являются клетки Сертоли и Лейдига [53, 73]. Воздействие даже очень малых доз радиации, но на протяжении всей жизни (0,1 Гр) приводит к значительному уменьшению количества клеток Лейдига. Следует иметь в виду, что сперматогонии семенников молодых людей также очень чувствительны к облучению, в результате которого может наступить сперматогониальное истощение и прекращение пролиферации [51]. В.А. Wang и соавт. (2007) отметили, что радиочувствительность зародышевых клеток выше во время эмбрионального возраста, но уменьшается после рождения.

Острое и хроническое облучение приводит к постепенному снижению массы семенников, уменьшению веса придатков, пузырьков, простаты и количества спермы [2, 17, 69, 81, 91]. Возникает дисбаланс в соотношении сперматогенных и половых клеток, изменению в них содержания ДНК, снижению числа зрелых половых клеток в придатках семенников, дискоординации биоэнергетического метаболизма в исследуемых тканях [57]. Выявленные нарушения показателей репродуктивной системы у крыс-самцов в отдаленные сроки после внешнего низкоинтенсивного хронического облучения в дозе 1,0 Гр указывают на серьезность риска радиационного воздействия во время полового созревания [2, 11, 17, 19]. Кроме того,

показано, что облучение семенников мышей, крыс, обезьян и мужчин одинаково сокращает дифференциацию сперматогоний. Доказано, что самым выраженным и опасным эффектом радиации на семенники является элиминация дифференциации сперматогоний, сопровождаемая сокращением сроков развития сперматогенных клеток [58, 104].

Некоторые авторы рассматривают семенники и процесс сперматогенеза как универсальную биологическую тест-систему, позволяющую оценивать воздействие различных видов облучения. В ходе этих опытов отмечено, что показателем выраженности радиационного поражения организма могут служить изменения морфофункционального состояния репродуктивной системы [2, 11, 17].

Подвижность спермы является важным показателем фертильности мужчины [150]. В ходе экспериментов, выполненных на крысах, были получены данные об изменении подвижности сперматозоидов после общего воздействия на животных ионизирующего излучения. Негативное влияние радиации на эпидидимальную сперму возрастало по мере увеличения дозы. Уменьшение концентрации и подвижности спермы было обнаружено в дозах превышающих 0,5 Гр [116].

В облучённых семенниках лимфатическая инфильтрация семеноносных трубочек и интерстициальных тканей наблюдались спустя 5 лет после облучения в дозах от 30 до 50 Гр [163]. К тому же, после облучения в указанных дозах в крови отмечали предельно низкие уровни кортизола, адренкортикотропного гормона и тестостерона. Установлено, что последствия облучения у людей, зависят не только от полученной дозы, но также и времени проведения медицинского осмотра [19, 20, 34].

Некоторые виды нарушений функции семенников после воздействия общего радиоактивного облучения проявляются в изменении кинетики сперматогенеза и увеличении активности сперматогенного эпителия. Экспериментально было подтверждено, что атрофия тестикулярной ткани является результатом первоначального разрушения радиочувствительных сперматогоний [23].

Воздействие облучения на мужскую репродуктивную систему занимает важное место в клинических исследованиях. Так, например, лечение рака щитовидной железы путём применения радиоактивного йода, нередко осложнялось нарушениями половой функции. Однако отмечено, что однократное применение радиоактивного йода крайне редко приводит к повреждению зародышевого эпителия, сводя риск развития бесплодия к минимуму [147]. В свою очередь, результаты лечения пациентов, получавших многократное воздействие при формировании метастатического рака щитовидной железы показали, что в этом случае существует большая вероятность повреждения гонад с нарушением мужской репродуктивной функции [9, 10, 147].

Исходя из представленных сведений можно заключить, что воздействие облучения даже в малых дозах представляет существенную опасность для структуры и функции семенников.

### **Влияние на семенники малых доз $^{137}\text{Cs}$**

Как известно, излучение бывает 2-х типов: ионизирующее и неионизирующее. Ионизирующее излучение производится радионуклидами, которые представляют собой нестабильные химические элементы. Результатом их нестабильности является испускание электронов из атомов. Неионизирующее излучение не сопровождается структурными изменениями в атомах и проявляется в виде светового, радио- и микроволнового излучения [72].

Исследования влияний на семенники  $^{137}\text{Cs}$  после его инкорпорации занимают в радиологии важное место. Результаты исследований показали, что гонады очень чувствительны даже к малым дозам  $^{137}\text{Cs}$ . В зависимости от места накопления радионуклида возможно мутагенное повреждение сперматогенных клеток. Также является доказанным влияние такого рода воздействий на надпочечный стероидогенез [126, 140]. А.М. Лягинская с соавт. (1998) и А.И. Лисенко с соавт. (2000) показали, что инкорпорация низких доз  $^{137}\text{Cs}$  приводит к максимальному накоплению цезия в тестикулярной ткани [88, 97]. Есть сведения, что низкоинтенсивное  $\gamma$ -излучение испытывает по мере проникновения в ткани относительно большее сопротивление чем высокоинтенсивное, что приводит к увеличению поглощённой дозы [29].

Материалы по изучению воздействия на семенники крыс-самцов при хронической инкорпорации  $^{137}\text{Cs}$  в малых дозах свидетельствуют о возникновении морфофункциональных нарушений в семенниках, тестикулярной гормональной модификации и снижении фертильности [8, 140]. Выявленные нарушения изучавшихся показателей репродуктивной системы крыс в отдаленном периоде после внешнего хронического облучения с низкой интенсивностью указывают на повышенную опасность длительного радиационного воздействия на мужскую половую систему.

### **Влияние на семенниках малых доз $\gamma$ -излучения**

Исследования влияния ионизирующего излучения на мужскую репродуктивную систему ведутся с 1906 г. Однако опыты по изучению эффектов ионизирующего излучения в дозе 8 Гр на окислительное фосфорилирование в митохондриях семенников были поставлены впервые только в 1964 г. на 2-х крысах. Таким образом, всего было изучено 4 семенника [142]. Авторы также изучили изменения в печени и селезёнке.

Полученные результаты, с одной стороны, продемонстрировали способность митохондрий семенников, печени и селезёнки к фосфорилированию на различных этапах после общего облучения животных. С другой стороны, было установлено, что максимальные повреждения возникают на 3-и сутки после облучения. Причём наблюдавшиеся изменения были более выраженными, чем таковые в печени и селезёнке, что свидетельствовало о высокой чувствительности митохондрий семенников в целом, и протекающих в них процессов ОФ к внешнему низкодозовому облучению. Также в литературе имеются сведения об острых эффектах относительно слабого  $\gamma$ -облучения (0,5 и 3,0 Гр) на семенники крыс. Было обнаружено повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов в семенниках крыс в сочетании и со снижением активности компонентов АОС [50].

### **Функциональная активность семенников при воздействии низкодозового ионизирующего излучения**

Семенники отличаются от других органов рядом свойств, одно из которых заключается в том, что эмбриональная жизнь является критическим шагом в развитии мужской репродуктивной функции. Две главные функции семенников, гаметогенез и стероидогенез, начинают проявлять себя именно в этот период. Формирование семенников у человека констатируют по факту миграции первичных зародышевых клеток из внезародышевых областей к половому гребню на 5-й неделе беременности. В этот период клетки Сертоли дифференцируются и окружают зародышевые клетки, образуя семеноносные канатики между 6-й и 7-й неделями. С этого момента первичные зародышевые клетки называют гоноцитами. Однако сведений об их количестве и митотической активности во время эмбриональной жизни практически не имеется. Важно отметить, что число зародышевых клеток, сформированных во время эмбриональной жизни, является существенным для показателей фертильности взрослого человека [73].

Клетки Лейдига, как установлено, дифференцируются из мезенхимных клеток в промежуточном компартменте. Эти стероидогенные клетки различаются морфологически и становятся различимы на 8-й неделе беременности, тогда как выделение тестостерона обнаруживает себя в культуре клеток органа уже на 6-й неделе [47, 84].

На основании вышеперечисленных фактов можно заключить, что эмбриональный период играет важную роль в цикле развития семенников и формировании их функций. Действие ионизирующего облучения на семенники плода в этот период даже в малых дозах может привести в зрелости к необратимым нарушениям фертильности [73]. Данные о влияниях радиации на мужские эмбриональные зародышевые клетки в течение плодного пролиферативного периода указывают на быструю гибель многочисленных гоноцитов [156]. R. Vergouwen и соавт. (1995) отмечают, что чувствительность зародышевых клеток эмбриональных семенников мышей заметно выше к  $\gamma$ -облучению, чем семенников взрослых особей [55].

В литературе встречаются отдельные сведения о влиянии малых доз радиации на гормональную функцию семенников.

Результаты проведенных исследований подтверждают особое значение эффектов радиации в отношении стероидогенеза в клетках Лейдига, являющихся главным источником тестостерона [19, 20, 161], а также в отношении механизмов взаимодействия ЛГ с рецепторами [140]. В частности, данные наблюдений по итогам проведения лучевой терапии говорят о повышении уровня сывороточного ФСГ, что свидетельствует о формировании у пациентов нарушений половой функции [32, 69].

Результаты исследований гормонального состояния посредством проведения хемилюминесцентных диагностических тестов для определения эндокринного статуса больных после облучения, дают возможность предположить, что радиоактивное облучение в терапевтических (высоких) дозах вызывает перепроизводство эстрогенов, которое подавляет гипоталамическо-гипофизарную ось и тормозит секрецию ЛГ и ФСГ. Дефицит ЛГ и ФСГ в

последующем отрицательно сказывается на продукции семенниками мужских половых гормонов [25, 86].

Малые дозы радиации, напротив, приводят к увеличению концентрации ФСГ в плазме крови [70, 82, 144]. Тем не менее, анализ содержания в крови андроген-связывающего белка (АСБ), связавшего тестостерон, показал снижение концентрации тестостерона даже после облучения организма в малых дозах [19, 20]. Изучение влияния низкодозового излучения позволило отметить, что нормальные и облученные клетки Лейдига в ответ на облучение стимулировались. В свою очередь облучение в высоких дозах сопровождалось ухудшением стероидогенеза в этих клетках, что сопровождалось уменьшением содержания в них цАМФ, стероидогенного энзима, тестостерона и эстрадиола.

### **Антиоксидантная система семенников при воздействии малых доз ионизирующего излучения**

Влияние комбинированного (внутреннего и внешнего) облучения в малых дозах на антиоксидантную систему семенников выявило снижение активности супероксиддисмутазы в семенниках уже через 30 мин после облучения в дозах 0,5 и 3,0 Гр [50, 143]. Также были получены данные о состоянии активности митохондрий семенников через 6,5 месяцев после облучения, которые выявили, снижение уровня витамина Е [9]. Минимальное снижение наблюдалось у животных, облученных в дозе 0,5 Гр. Эти изменения сохранялись в течение 15,5 месяца. Снижение уровня витамина Е в семенниках, предположительно, свидетельствует об ослаблении антиоксидантной активности ткани семенников, что проявляется в активации процессов перекисного окисления липидов [79]. Подобное состояние, нередко возникающее у пациентов после химиотерапии, может провоцировать развитие в ткани семенников окислительного стресса со всеми вытекающими последствиями – снижением гормональной и репродуктивной функции тестикул [24, 36, 133].

### **Влияние малых доз радиации на морфологию семенников**

Анализ литературы показал, что эффекты малых доз внешнего облучения на морфологию ткани семенников изучены в недостаточной мере. Тем не менее, результаты морфометрического анализа семенников позволили оценить изменения, происходящие в семеноносном эпителии зрелых животных в ответ на воздействие малых доз радиации. Было установлено, что эти изменения, как правило, обратимы, а также что низкодозовое облучение не вызывает грубых повреждений клеток с сохранением их способности к восстановлению. Причём установлено, что степень повреждения эпителиальных клеток зависит не только от дозы воздействия, но также и от возраста животных [31, 106].

Структура семенников млекопитающих характеризуется присутствием двух функциональных компонентов – семенных канальцев и промежуточной ткани. Интерстициальная ткань включает свободную соединительную ткань, расположенную между канальцами. Небольшие скопления клеток Лейдига замечены в строме. В мембране расположены семенные канальцы – клетки Сертоли, которые продвигают зародышевые клетки в люмен, а также играют роль путей, через которые питательные вещества транспортируются в сперматогенные клетки. Сперматогонии, являющиеся наиболее удаленными сперматогенными клетками, располагаются в мембране семенных канальцев, являясь наименее дифференцированными из сперматогенных клеток. Эти клетки почти непрерывно находятся в состоянии митоза [31].

В 1978 г. была предложена модель, дающая объяснение появлению исходной половой клетки крысы [106]. Эта модель предполагает существование возобновленной материнской стволовой клетки с очень длинным митотическим циклом (As). В результате деления клетки As делятся четырежды с появлением клеток A1, A2, A3, A4. В итоге, в результате деления клетки A4 образуется сперматогоний В. Эти сперматогонии в дальнейшем подвергаются заключительному митотическому делению и дифференцировке с формированием первичного сперматоцита. Первичные сперматоциты подвергаются первичному мейотическому делению, в процессе которого образуются вторичные сперматоциты. Вторичные сперматоциты подвергаются второму мейотическому разделению, с образованием сперматидов. В конечном счёте, сперматиды дифференцируются в сперматозоиды. Таким образом, для завершения процесса созревания сперматидов требуется 4 цикла продолжительностью около 13 дней [31].

Результаты изучения эффектов ионизирующего излучения на морфологию тестикул выявили, что все стадии сперматогенеза являются чувствительными к малым дозам радиации. Так, под

воздействием ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр наблюдалось аномально низкое число сперматогоний уже через 12 ч. после облучения. В последнее время обнаружено, что разрушение мужских половых клеток посредством воздействия низкодозового облучения связано с активацией апоптоза. Повышение апоптоза, например, отмечали среди сперматогоний типа В и сперматоцитов [67, 155]. Исследования других авторов позволили обнаружить снижение количества семенных канальцев, содержания сперматогоний типа А и В, а также промежуточного вида сперматогоний [121].

Установлено, что сперматогонии А и В относятся к категории высоко чувствительных к радиации клеток, в то время как сперматоциты, сперматиды, и сперматозоиды обладают достаточно выраженной радиорезистентностью [121]. Недифференцированные сперматогонии, также именуемые стволовыми клетками, являются самыми радиочувствительными среди прочих сперматогоний [70, 82, 124]. Доказано, что после воздействия  $\gamma$ -излучения в низких дозах порядка 0,9-3,0 Гр дифференциация сперматогоний прекращается. Истошение сперматогоний в последующем отражается в снижении продукции сперматозоидов [70, 82]. Количественный анализ состояния сперматогенеза крыс через 6,5 мес. после внешнего их облучения в дозе 1 Гр свидетельствовал о снижении индекса сперматогенеза и числа половых клеток. Авторы оценивали состояние сперматогенеза семенников на гистопрепаратах по ряду количественных морфологических критериев – по числу извитых семенных канальцев, не содержащих половых клеток [16].

## Заключение

Таким образом, анализ данных литературы говорит о том, что к настоящему моменту нежелательные эффекты внешнего радиационного воздействия на организм в целом и семенники в частности изучены в достаточной мере. Тем не менее, каких-либо убедительных данных о негативных последствиях влияния малых доз радиоактивного излучения на семенники и особенностях течения процессов митохондриального окисления в сперматоцитах после такого воздействия в литературе не обнаруживается. Митохондриальный компартмент клетки, как следует из представленных сведений, обладает чрезвычайно высокой чувствительностью к проникающей радиации. С учётом того, что в семенниках процессы митохондриального окисления идут особенно интенсивно, имеются все основания предполагать возможность повреждения гонад даже в случае воздействия на организм малых доз радиоактивного излучения.

## Литература

1. Андреев А.Ю., Кушнарева Ю.Е., Старков А.А. Метаболизм активных форм кислорода в митохондриях // Биохимия. – 2005. – Т.70, №2. – С. 200-214.
2. Верещако Г.Г. Морфофункциональное состояние репродуктивной системы крыс-самцов после хронического низкоинтенсивного облучения в дозе 1,0 Гр // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т.42, №2. – С. 136-140.
3. Гейровский Я. Основы полярографии. – М.: Мир, 1965. – 559 с.
4. Дынник В.В. Иерархия регуляторных механизмов во внутриклеточном обмене // Тез. докл. Всесоюз. симп. «Метаболическая регуляция физиологического состояния», Пущино, 23-25 апр. 1984 г., АН СССР, Науч. центр. биол. исслед., Ин-т биол. физики. – Пущино, 1984. – С. 15-18.
5. Евсеев А.В. Изменение энергетического обмена у животных на фоне введения комплексных соединений цинка (II) и N-ацетилцистеина // Вестн. Смолен. мед. акад. – 2005. – №1. – С. 24-27.
6. Евсеев А.В. Измерение энергетического обмена у мышей на фоне антигипоксанта  $\pi$ Q901 // Сб. тр. XI Междунар. конф. «Новые медицинские технологии и квантовая медицина», Москва, 24-27 янв. 2005 г. – М., 2005. – С. 199-200.
7. Евсеев А.В. Острая гипоксия: механизмы развития и коррекция антиоксидантами. – СПб.: Элби-СПб, 2008. – 224 с.
8. Иванова Л.А. Возрастная зависимость адаптивных реакций репродуктивных органов мышевидных грызунов в условиях воздействия ионизирующего излучения различной интенсивности // «Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии» 2-я науч. Междунар. конф., посвящ. 80-летию со дня рожд. проф. М.Г. Колпакова, Новосибирск, Академгородок, 15-17 окт. 2002 г.: тез. докл. – Новосибирск, 2002. – С. 147.
9. Коваль А.Н. Состояние энергетического обмена мышечной ткани в условиях инкорпорации радионуклида  $^{137}\text{Cs}$ : автореф. дис. ... канд. биол. наук: Нац. акад. наук Беларуси. Ин-т биохимии. – Гродно, 2004. – 24 с.

10. Кондрашова М.Н. Принципиальные преимущества полярографического изучения дыхания перед манометрическим // Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. – М., 1973. – С. 86-93.
11. Конопля Е.Ф. Состояние репродуктивной системы и печени крыс-самцов и их потомства после фракционированного облучения в малой дозе // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2003. – Т.43, №2. – С. 221-222.
12. Королев Ю.Н. Никулина Л.А., Гениатулина М.С. Лазерное излучение в профилактике пострadiационных нарушений сперматогенеза крыс // Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии. – Уфа, 2007. – С. 141.
13. Котовский Е.Ф., Шатманов С.Т. К вопросу о влиянии витамина А на семенники // Бюл. эксперим. биол. медицины. – 1985. – Т.99, №5. – С. 626-628.
14. Курило Л.Ф. Анализ влияния общего облучения на сперматогенез и систему кроветворения крыс. Подходы к первичной профилактике радиационного облучения, приводящей к коррекции индуцированных нарушений // Андролог. генитал. хирургия. – 2004. – №1, 2. – С. 64-66.
15. Мамина В.П. Гистологический анализ семенников *Apodemus sylvaticus* и *Clethrionomys rutilus*, живущих в радиоактивных зонах // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1998. – Т.38, вып.6. – С. 813-818.
16. Мамина В.П. О механизмах действия малых доз ионизирующей радиации на сперматогенный эпителий // Пробл. репродукции. – 2003. – №2. – С. 22-24.
17. Мамина В.П. Оценка цитофизиологического состояния семенников мелких млекопитающих, обитающих в условиях повышенного радиационного фона // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2005. – Т.45, №1. – С. 91-95.
18. Нефедов И.Ю. Наследственные последствия облучения обоих родителей. Эксперим. исслед. на крысах линии Вистар: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Обнинск, 1998. – 52 с.
19. Николс Д.Д. Биоэнергетика: введ. в хемиосмотич. теорию /Пер. с англ. Б.В. Черняка. – М.: Мир, 1985. – 190 с.
20. Попов Е.Г., Куц Ф.И., Белоусов О.Л. Влияние радиоэкологической обстановки и экспериментального гипертиреоидного состояния на показатели рецепции андрогенов в семенниках и предстательной железе крыс // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т.42, №1. – С. 86-91.
21. Рутковская Ж.А. Антиоксидантная система организма и ее коррекция новым комплексом  $\beta$ -каротина и витаминов А, Е, С при действии ионизирующего излучения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1996. – 21 с.
22. Семёнов Н.В. Патоморфологическая картина семенников мышей при введении некоторых противоопухолевых антибиотиков и её сравнительная оценка // Антибиотики. – 1984. – Т.29, №9. – С. 666-671.
23. Троян Э.И. Воздействие инкорпорированных радионуклидов на становление морфофункциональных свойств семенников потомства белых крыс: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Минск, 2000. – 20 с. 57
24. Adam-Vizi V., Sipos I., Tretter L. The production of reactive oxygen species in intact isolated nerve terminals is independent of the mitochondrial membrane potential // Neurochem. Res. – 2003. – V.28, N10. – P. 1575-1581.
25. Agarwal A., Prabakaran S., Allamaneni S.S. Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: a metaanalysis // Reprod. Biomed. Online. – 2006. – V.12, N5. – P. 630-633.
26. Akama T.O. Germ cell survival through carbohydrate-mediated interaction with Sertoli cells // Science. – 2002. – V.295, N5552. – P. 124-127.
27. Allen J.A. Energized, polarized, and actively respiring mitochondria are required for acute Leydig cell steroidogenesis // Endocrinol. – 2006. – V.147, N8. – P. 3924-3935.
28. Alvarez J.G. Nurture vs Nature: how can andrology lab corner optimize sperm quality // J. of Andrology. – 2003. – V.24, N5. – P. 640-648.
29. Andrew S. Effect of myxothiazol on Leydig cell steroidogenesis: inhibition of luteinizing hormone-mediated testosterone synthesis but stimulation of basal steroidogenesis // Endocrinol. – 2007. – V.148, N6. – P. 2583-2590.
30. Armstrong J.S. A comparison of the NADPH oxidase in human sperm and white blood cells // Intern. J. Andrology. – 2002. – V.25, N4. – P. 223-229.
31. Aydemir B. The Influence of oxidative damage on viscosity of seminal fluid in infertile men // J. of Andrology. – 2008. – V.29, N1. – P. 41-46.
32. Bakker B. Pubertal development and growth after total-body irradiation and bone marrow transplantation for haematological malignancies // Europ. J. Pediatrics. – 2000. – V.159, N1,2. – P. 31-37.
33. Balaban R.S. Cardiac energy metabolism homeostasis: role of cytosolic calcium // J. Molecular and Cell. Cardiol. – 2002. – V.34, N10. – P. 1259-1271.

34. Banfi B. A  $\text{Ca}^{2+}$  activated NADPH oxidase in testis, spleen, and lymph nodes // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V.276, N40. – P. 37594-37601.
35. Bánfi B. Mechanism of  $\text{Ca}^{2+}$  activation of the NADPH oxidase 5 (NOX5) // *Biol. Chem.* – 2004. – V.279, N18. – P. 18583-18591.
36. Bennetts L.E., Aitken R.J. A comparative study of oxidative DNA damage in mammalian spermatozoa // *Molecular Reprod. Development.* – 2005. – V.71, N1. – P. 77-87.
37. Boussouar F., Benahmed M. Lactate and energy metabolism in male germ cells // *Trends in Endocrinology and Metabolism.* – 2004. – V.15, N7. – P. 345-350.
38. Brand M.D., Chien L.F., Ainscow E.K. et al. The causes and functions of mitochondrial proton leak // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1994. – V.1187, N2. – P. 132-139.
39. Brookes P., Darley-Usmar V.M. Hypothesis: the mitochondrial NO(\*) signaling pathway and the transduction of nitrosative to oxidative cell signals: an alternative function for cytochrome C oxidase // *Free Radical Biol. Med.* – 2002. – V.32, N4. – P. 370-374.
40. Brookes P.S. Calcium, ATP and ROS: a mitochondrial love-hate triangle // *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2004. – V.287, N4. – P. 817-833.
41. Brookes P.S. Mitochondria: regulators of signal transduction by reactive oxygen and nitrogen species // *Free Radical Biol. Med.* – 2002. – V.33, N6. – P. 755-764.
42. Brown M.T., Johnson P.J., Dyall S.D. Ancient invasions: from endosymbionts to organelles // *Science.* – 2004. – V.304, N5668. – P. 253-257.
43. Carlos M. Enhanced mitochondrial testicular antioxidant capacity in Goto-Kakizaki diabetic rats: role of coenzyme Q // *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2001. – V.281, N3. – P. 1023-1028.
44. Chang S.I. Arsenic-induced toxicity and the protective role of ascorbic acid in mouse testis // *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* – 2007. – V.218, N2. – P. 196-203.
45. Cheburakov B., Cheburakov S., Belozero N. Morphological changes in testicular tissue in clean-up personnel after the Chernobyl nuclear reactor accident // *Arkh. Patologii.* – 2004. – V.66, N2. – P. 19-21.
46. Chen Y.M., Nagpal L., Lin T. Expression and regulation of glucose transporter 8 in rat Leydig cells // *J. Endocrinol.* – 2003. – V.179, N1. – P. 63-72.
47. Cheng G. Homologs of Gp91phox: cloning and tissue expression of Nox3, Nox4, and Nox5 // *Gene.* – 2001. – V.269, N10. – P. 131-140.
48. Chitra K.C., Mathur P.P. Vitamin E prevents nonylphenol-induced oxidative stress in testis of rats // *Indian J. of Experimental Biol.* – 2004. – V.42, N2. – P. 220-223.
49. Chomyn A., Attardi G. MtDNA mutations in aging and apoptosis // *Biochem. Biophys. Res. Communications.* – 2003. – V.304, N3. – P. 519-529.
50. Cione E., Genchi G. Characterization of rat testes mitochondrial retinoylating system and its partial purification // *J. Bioenerg. Biomembranes.* – 2004. – V.36, N2. – P. 211-217.
51. Delavoie F. In vivo and in vitro peripheral-type benzodiazepine receptor polymerization: functional significance in drug ligand and cholesterol binding // *Biochem.* – 2003. – V.42, N15. – P. 4506-4519.
52. Dickson V.K. On the structure of the stator of the mitochondrial ATP synthase // *EMBO J.* – 2006. – V.25, N12. – P. 2911-2918.
53. Dirk G. Long-term effects of irradiation before adulthood on reproductive function in the male rhesus monkey // *Biol. of Reprod.* – 2002. – V.66, N2. – P. 486-494.
54. Dobrzyńska M.M., Słowikowska M.G., Mikulska U. The change in reproductive ability of male mice exposed to vinblastine and X-rays // *Rocz. Panst. Zakl. Higieny.* – 2004. – V.55, N2. – P. 147-157.
55. Doyle P. Primary infertility in nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study // *Occupational and Environmental Med.* – 2001. – V.58, N8. – P. 535-539.
56. Duan C., Goldberg E. Inhibition of lactate dehydrogenase C4 (LDH-C4) blocks capacitation of mouse sperm in vitro // *Cytogenetic and Genome Research.* – 2003. – V.103, N3,4. – P. 352-359.
57. Dufau M.L. The luteinizing hormone receptor // *Annu. Rev. Physiol.* – 1998. – V.60, N1. – P. 461-496.
58. Elawady Mostafa K., Elhoussieny L. Steroid 5 $\alpha$  reductase mRNA type I is differentially regulated by androgens and glucocorticoids in the rat liver // *Endocrine J.* – 2004. – V.51, N1. – P. 37-46.
59. Esfahani A.F. Gonadal function in patients with differentiated thyroid cancer treated with  $^{131}\text{I}$  // *Hellenic J. of Nuclear Med.* – 2004. – V.7, N1. – P. 52-55.
60. Eskenazi B. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men // *Human Reprod.* – 2005. – V.20, N4. – P. 1006-1012.
61. Finbow M.E., Harrison M.A. The vacuolar  $\text{H}^+$ -ATPase: a universal proton pump of eukaryotes // *Biochem. J.* – 1997. – V.324, N3. – P. 697-712.
62. Ford W.C. Glycolysis and sperm motility: does a spoonful of sugar help the flagellum go round? // *Human Reprod. Update.* – 2006. – V.12, N3. – P. 269-274.
63. Francavilla S. Fas and Fas ligand expression in fetal and adult human testis with normal or deranged spermatogenesis // *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2000. – V.85, N8. – P. 2692-2700.

64. Gavazza M.B., Catalá A. The effect of alpha-tocopherol on lipid peroxidation of microsomes and mitochondria from rat testis // *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*. – 2006. – V.74, N4. – P. 247-254.
65. Gawlik V. Targeted disruption of Slc2a8 (GLUT8) reduces motility and mitochondrial potential of spermatozoa // *Molecular Membrane Biol.* – 2008. – V.25, N3. – P. 224-235.
66. Gehlot P., Soyol D., Goyal P.K. Alterations in oxidative stress in testes of swiss albino Mice by aloe vera leaf extract after gamma irradiation // *Pharmacologyonline*. – 2007. – N1. – P. 359-370.
67. Gehlot P., Soyol D., Goyal P.K. Alterations in oxidative stress in testes of swiss albino Mice by aloe vera leaf extract after gamma irradiation // *Pharmacologyonline*. – 2007. – N1. – P. 359-370.
68. Gibbons C. The structure of the central stalk in bovine F (1)-ATPase at 2.4 Å resolution // *Nature Structural Biol.* – 2000. – V.7, N11. – P. 1055-1061.
69. Gincel D., Zaid H., Shoshan-Barmatz V. Calcium binding and translocation by the voltage-dependent anion channel: a possible regulatory mechanism in mitochondrial function // *The Biochem. J.* – 2001. – V.358, N1. – P. 147-155.
70. Grafstro M.G. Rat testis as a radiobiological in vivo model for radionuclides. Radiation protection // *Radiation Protection Dosimetry*. – 2006. – V.118, N1. – P. 32-42.
71. Gunter T.E. Mitochondrial calcium transport: mechanisms and functions // *Cell Calcium*. – 2000. – V.28, N5,6. – P. 285-296.
72. Habert R., Lejeune H., Saez J.M. Origin, differentiation and regulation of fetal and adult Leydig cells // *Molec. Cell. Endocrinol.* – 2001. – V.179, N1,2. – P. 47-74.
73. Haider S.G. Cell biology of Leydig cells in the testis // *Intern. Rev. Cytology*. – 2004. – V.233, N4. – P. 181-241.
74. Harper M.E., Brand M.D. The quantitative contributions of mitochondrial proton leak and ATP turnover reactions to the changed respiration rates of hepatocytes from rats of different thyroid status // *J Biol. Chem.* – 1993. – V.268, N20. – P. 14850-14860.
75. Harris R.A. Carbohydrate metabolism I: major metabolic pathways and their control // *Biochemistry With Clinical Correlations* / Ed. T.M. Devlin. – New York, 2002. – P. 597-664. 1
76. Hauet T. Peripheral-type benzodiazepine receptor-mediated action of steroidogenic acute regulatory protein on cholesterol entry into Leydig cell mitochondria // *Molecular Endocrinol.* – 2005. – V.19, N2. – P. 540-554.
77. Holliger C., Wohlfarth G., Diekert G. (1998). Reductive dechlorination in the energy metabolism of anaerobic bacteria // *FEMS. Microbiology Reviews*. – 1998. – V.22, N5. – P. 383
78. Hong R. Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on male reproduction in mice // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. – 2003. – V.21, N5. – P. 342-345.
79. Hüttemann M., Jaradat S., Grossman L.I. Cytochrome c oxidase of mammals contains a testes-specific isoform of subunit VIb – the counterpart to testes-specific cytochrome c // *Molecular Reprod. and Development*. – 2003. – V.66, N1. – P. 8-16.
80. Hyer S. Testicular dose and fertility in men following <sup>131</sup>I therapy for thyroid cancer // *Clinic. Endocrinol.* – 2002. – V.56, N6. – P. 755-758.
81. Ishikawa T. Increased testicular 8-hydroxyl-2'-deoxyguanosine in patients with varicocele // *BJU Intern.* – 2007. – V.100, N4. – P. 863-866.
82. Jahnukainen K. Irradiation causes acute and long-term spermatogonial depletion in cultured and xenotransplanted testicular tissue from juvenile nonhuman primates genes // *Endocrinol.* – 2007. – V.148, N11. – P. 5541-5548.
83. Kamischke A. Gonadal protection from radiation by GnRH antagonist or recombinant human FSH: a controlled trial in a male nonhuman primate (*Macaca fascicularis*) // *J. of Endocrinology*. – 2003. – V.179, N2. – P. 183-194.
84. Kanatsu-Shinohara M. Functional assessment of self-renewal activity of male germ line stem cells following cytotoxic damage and serial transplantation // *Biol. of Reprod.* – 2003. – V.68, N5. – P. 1801-1807.
85. Kim S.T., Moley K.H. The expression of GLUT8, GLUT9a and GLUT9b in the mouse testis and sperm // *Reprod. Sci.* – 2007. – V.14, N5. – P. 445-455.
86. Koca Y. Antioxidant activity of seminal plasma in fertile and infertile men // *Arch. of Andrology*. – 2003. – V.49, N5. – P. 355-359.
87. Korotchkina L.G., Sidhu S., Patel M.S. Characterization of testis-specific isoenzyme of human pyruvate dehydrogenase // *J. Biol. Chem.* – 2006. – V.281, N14. – P. 9688-9696.
88. Krawczuk-Rybak M., Solarz E. Male gonadal function before and after chemotherapy in prepubertal boys // *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku: suplement*. – Białystok, 2004. – V.49, suppl.1. – P. 126-128.
89. Kroemer G., Reed J.C. Mitochondrial control of cell death // *Nature Med.* – 2000. – V.6, N5. – P. 513-519. 189
90. Lambrot R. High radiosensitivity of germ cells in human male fetus // *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*. – 2007. – V.92, N7. – P. 2632-2639.
91. Lambrot R. Use of organ culture to study the human fetal testis d: effect of retinoic acid // *J. of Clin. Endocrinol. and Metabolism*. – 2006. – V.91, N7. – P. 2696-2703.

92. Lenaz G. The mitochondrial production of reactive oxygen species: mechanisms and implications in human pathology // *IUBMB Life*. – 2001. – V.52, N3,5. – P. 159-164.
93. Leonard J.V., Schapira A.H. Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects // *Lancet*. – 2000. – V.355, N9200. – P. 389-394.
94. Li-Hua Z. The gene expression of superoxide dismutase and the changes of the ultrastructure of rat testis after exposed to electromagnetics // *Proceedings: Asia-Pacific Conf. on Environmental Electromagnetics: CEEM'2003, Nov. 4-7, 2003, Hangzhou, China / Ed. G. Yougang, Y. Qianli*. – Beijing, 2003. – P. 153-163.
95. Littarru G.P., Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q<sub>10</sub>: recent developments // *Molecular Biotechnol.* – 2007. – V.37, N1. – P. 31-37.
96. Liu G. Apoptotic cell death induced by low-dose radiation in male germ cells: hormesis and adaptation // *Critical Rev. in Toxicology*. – 2007. – V.37, N7. – P. 587-605.
97. Liu Z. Remarkably high activities of testicular cytochrome c in destroying reactive oxygen species and in triggering apoptosis // *Proc. Nat. Acad. Sciences of the USA*. – 2006. – V.103, N24. – P. 8965-8970.
98. Liu X. Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c // *Cell*. – 1996. – V.86, N1. – P. 147-157.
99. Loeffler M., Kroemer G. The mitochondrion in cell death control: certainties and incognita // *Experimental Cell Res.* – 2000. – V.256, N1. – P. 19-26.
100. Lui G. Effect of low-level radiation on the death of male germ cells // *Radiation Res. Soc.* – 2006. – V.165, N4. – P. 379-389.
101. Lysenko A.I., Kirpatovskii I.D., Pisarenko S.S. Morphological changes in male sexual glands in Kaluga regions contaminated with radionuclides // *Arkh. Patologii.* – 2000. – V.62, N4. – P. 27-31.
102. Makinta M.J., Brinders J.M., Smith K.A. Radiation exposure exerts its adverse effects on sperm maturation through estrogen-induced hypothalamohypophyseal axis inhibition in rats // *African Zoology*. – 2005. – V.40, N2. – P. 243-251.
103. Marin S. Metabolic strategy of boar spermatozoa revealed by a metabolomic characterization // *FEBS Letters*. – 2003. – V.554, N3. – P. 342-346.
104. Martianov I. Late arrest of spermiogenesis and germ cell apoptosis in mice lacking the TBP-like TLF/TRF2 gene // *Molecular Cell*. – 2001. – V.7, N3. – P. 509-515.
105. Matsumoto J. Anaerobic NADH-fumarate reductase system is predominant in the respiratory chain of *echinococcus multilocularis*, providing a novel target for the chemotherapy of alveolar echinococcosis // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2008. – V.52, N1. – P. 164-170.
106. McBride H.M., Neuspiel M., Wasiak S. Mitochondria: more than just a powerhouse // *Current Biol.* – 2006. – V.16, N14. – P. 551-560.
107. Meistrich M.L. Mechanism of protection of rat spermatogenesis by hormonal pretreatment: stimulation of spermatogonial differentiation after irradiation // *J. of Andrology*. – 2000. – V.21, N3. – P. 464-469.
108. Miki K. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenases, a sperm-specific glycolytic enzyme, is required for sperm motility and male fertility // *Proc. Nat. Acad. Sciences of the USA*. – 2004. – V.101, N47. – P. 16501-16506.
109. Montero M. A novel regulatory mechanism of the mitochondrial Ca<sup>2+</sup> uniporter revealed by the p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor SB202190 // *FASEB J.* – 2002. – V.16, N14. – P. 1955-1957.
110. Montiel Sosa F. Differences of sperm motility in mitochondrial DNA haplogroup U sublineages // *Gene*. – 2006. – V.368, N1. – P. 21-27.
111. Moreno S.G., Dutrillaux B., Coffigny H. High sensitivity of rat foetal germ cells to low dose-rate irradiation // *Intern. J. of Radiation Biol.* – 2001. – V.77, N4. – P. 529-538.
112. Moreno S.G., Dutrillaux B., Coffigny H. Study of the gonocyte cell cycle in irradiated TP53 knockout mouse foetuses and newborns // *Intern. J. of Radiation Biol.* – 2002. – V.78, N8. – P. 703-709.
113. Morteza K. The morphological changes of adult mouse testes after 60Co  $\gamma$ -radiation // *Iranian Biomed. J.* – 2008. – V.12, N1. – P. 35-42.
114. Mostafa R.M. Sex hormone status in male rats after exposure to 50 hz, 5 mtesla magnetic field // *Arh. of Andrology*. – 2006. – V.52, N5. – P. 363-369.
115. Moundipa P.F. Effects of *Basella alba* and *hibiscus macranthus* extracts on testosterone production of adult rat and bull Leydig cells // *Asian J. of Andrology*. – 2005. – V.7, N4. – P. 411-417.
116. Mukai C., Okuno M. Glycolysis plays a major role for adenosine triphosphate supplementation in mouse sperm flagellar movement // *Biol. of Reprod.* – 2004. – V.71, N12. – P. 540-547.
117. Murugesan P. Effects of vitamins C and E on steroidogenic enzymes mRNA expression in polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) exposed adult rat Leydig cells // *Toxicol.* – 2007. – V.232, N3. – P. 170-182.
118. Nallella K.P. Relationship of interleukin-6 with semen characteristics and oxidative stress in patients with varicocele // *Urology*. – 2004. – V.64, N5. – P. 1010-1013.
119. Nelson D.N., Lehninger M.V.C. Principles of Biochemistry. Forth Ed. – W.H. Freeman, 2004. – 1100 p.

120. Nettleton J.S. Uptake, localization, and dosimetry of  $^{111}\text{In}$  and  $^{201}\text{Tl}$  in human testes // *J. Nuclear Med.* – 2004. – V.45, N1. – P. 138-146.
121. Odet F. Expression of the gene for mouse lactate dehydrogenase C (*Ldhc*) is required for male fertility // *Biol. of Reprod.* – 2008. – V.79, N1. – P. 26-34.
122. O'Reilly C.M. Quantitative analysis of spontaneous mitochondrial depolarizations // *Biophys. J.* – 2003. – V.85, N5. – P. 3350-3357.
123. Pagliarini D.J., Dixon J.E. Mitochondrial modulation: reversible phosphorylation takes center stage // *Trends Biochem. Sci.* – 2006. – V.31, N1. – P. 26-34.
124. Payne A.H., Hales D.B. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones // *Endocrine Rev.* – 2004. – V.25, N6. – P. 947-970.
125. Pei-Wen. Differential regulation of testosterone vs.  $5\alpha$ -dihydrotestosterone by selective androgen response elements // *Molecular and Cell. Biochem.* – 2000. – V.206, N1, 2. – P. 169-175.
126. Perl A. Transaldolase is essential for maintenance of the mitochondrial transmembrane potential and fertility of spermatozoa // *Proc. Nat. Acad. Sciences USA.* – 2007. – V.103, N40. – P. 14813-14818.
127. Piroth M.D. Male gonadal dose in adjuvant 3-d-pelvic irradiation after anterior resection of rectal cancer. Influence to fertility // *Strahlenther Onkology.* – 2003. – V.179, N11. – P. 754-759.
128. Porter R.K., Brand M.D. Body mass dependence of  $\text{H}^+$  leak in mitochondria and its relevance to metabolic rate // *Nature.* – 1993. – V.362, N6421. – P. 628-630.
129. Porter R., Brand M.D. Mitochondrial proton conductance and  $\text{H}^+/\text{O}_2$  ratio are independent of electron transport rate in isolated hepatocytes // *Biochem. J.* – 1995. – V.310, N2. – P. 379-382.
130. Rich P.R. The molecular machinery of Keilin's respiratory chain. – *Biochem. Society Transactions.* – 2003. – V.31, N6. – P. 1095-1105.
131. Robertson J.D. Outer mitochondrial membrane permeabilization: an open-and-shut case // *Cell death and differentiation.* – 2003. – V.10, N5. – P. 485-487.
132. Rubinstein J.L., Walker J.E., Henderson R. Structure of the mitochondrial ATP synthase by electron cryomicroscopy // *EMBO J.* – 2003. – V.22, N23. – P. 6182-6192.
133. Ruiz-Pesini E. Human mtDNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility // *Amer. J. of Human Genetics.* – 2000. – V.67, N3. – P. 682-696.
134. Sabeur K., Ball B.A. Characterization of NADPH oxidase 5 in equine testis and spermatozoa // *Reproduction.* – 2007. – V.134, N2. – P. 263-270. 266
135. Sallèse M. The G-protein coupled receptor kinase GRK4 regulates metabotropic glutamate receptor signaling in cerebellar purkinje cells // *FASEB J.* – 2000. – V.14, N15. – P. 2569-2580.
136. Sazanov L.A., Hinchliffe P. Structure of the hydrophilic domain of respiratory complex I from *thermus thermophilus* // *Science.* – 2006. – V.311, N5766. – P. 1430-1436.
137. Schon E.A. Mitochondrial genetics and disease // *Trends in Biochem. Sci.* – 2000. – V.25, N11. – P. 555-560.
138. Schultz N.A., Hamra F.K., Garbers D.L. Multitude of genes expressed solely in meiotic or postmeiotic spermatogenic cells offers a myriad of contraceptive targets // *Proc. Nat. Acad. Sciences of the USA.* – 2003. – V.100, N21. – P. 12201-12206.
139. Selak M.A. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- $\alpha$  prolyl hydroxylase // *Cancer Cell.* – 2005. – V.7, N1. – P. 77-85.
140. Shetty G. Inhibition of recovery of spermatogenesis in irradiated rats by different androgens // *Endocrinol.* – 2002. – V.143, N9. – P. 3385-3396.
141. Shima J.E. The murine testicular transcriptome: characterizing gene expression in the testis during the progression of spermatogenesis // *Biol. of Reprod.* – 2004. – V.71, N1. – P. 319-330.
142. Shrilatha B., Muralidhara N. Early oxidative stress in testis and epididymal sperm in streptozotocin-induced diabetic mice: its progression and genotoxic consequences // *Reprod. Toxicol.* – 2007. – V.23, N4. – P. 578-587.
143. Souidi M.E. Chronic contamination with  $^{137}\text{Cesium}$  in rat: effect on liver cholesterol metabolism // *Intern. J. Toxicol.* – 2005. – V.25, N6. – P. 493-497.
144. Stocco D.M. Starting to understand cholesterol transfer // *Nature Structural Biol.* – 2000. – V.7, N6. – P. 445-457.
145. Storto M. Expression of metabotropic glutamate receptors in the rat and human testis // *The J. of Endocrinology.* – 2001. – V.170, N1. – P. 71-78.
146. Stuart R. Insertion of proteins into the inner membrane of mitochondria: the role of the oxal complex // *Biochim. Biophys. Act.* – 2002. – V.1592, N1. – P.79-87.
147. Sugden M.C., Holness M.J. Therapeutic potential of the mammalian pyruvate dehydrogenase kinases in the prevention of hyperglycaemia // *Current Drug Targets. Immune, Endocrine and Metabolic Disorders.* – 2002. – V.2, N2. – P. 151-165.
148. Sultana T. Molecular identity, expression and functional analysis of interleukin-1-alpha and its isoforms in rat testis // *Asian J. of Andrology.* – 2004. – V.6, N2. – P. 149-153.

149. Sun Z.M. Ultrastructure and function of mitochondria in idiopathic asthenospermia: study of 151 cases // *Zonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2007. – V.87, N18. – P. 1263-1265.
150. Syed G.H. Leydig cell steroidogenesis: unmasking the functional importance of mitochondria // *Endocrinol.* – 2007. – V.148, N6. – P. 2581-2582.
151. Terry T. Oxidative Stress: a common factor in testicular dysfunction // *J. of Andrology.* – 2008. – V.29, N5. – P. 488-498.
152. Thomas E. Analyses of stage-specific multiple forms of lactate dehydrogenase and of cytochrome c during spermatogenesis in the mouse // *Differentiation.* – 2006. – V 9, N1, 3. – P. 37-41.
153. Tielens A.G.M., Rotte C., van Hellemond J.J., Martin W. Mitochondria as we don't know them // *Trends in Biochem. Sci.* – 2002. – V.27, N11. – P. 564-572.
154. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective human reproduction // *Human Reprod. Update.* – 2008. – V.14, N3. – P. 243-258.
155. Ueda S. Redox control of cell death // *Antioxidants and Redox Signaling.* – 2002. – V.4, N3. – P. 405-414. 256
156. Van Gorp M. Mitochondrial intermembrane proteins in cell death // *Biochem. Biophys. Res. Communications.* – 2003. – V.304, N3. – P. 487-497.
157. Vazquez-Memije M. Respiratory chain complexes and membrane fatty acids composition in rat testis mitochondria throughout development and ageing // *Experimental Gerontol.* – 2005. – V.40, N6. – P. 482-490.
158. Venkatesh S. Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of mitochondrial DNA (mtDNA) mutations in male infertility // *The Indian J. of Med. Res.* – 2009. – V.129, N2. – P. 127-137.
159. Wang H.Y., Jackson S.N., Woods A.S. Direct MALDI-MS analysis of cardiolipin from rat organs sections // *J. of the Amer. Soc. For Mass Spectrometry.* – 2007. – V.18, N3 – P. 567-577.
160. Wanga B. Effects of prenatal irradiation with accelerated heavy-ion beams on postnatal development in rats: III. Testicular development and breeding activity // *Advances in Space Research.* – 2007. – V.40, N4. – P. 550-562.
161. West L.A. Steroidogenic acute regulatory protein and peripheral-type benzodiazepine receptor associate at the mitochondrial membrane // *Endocrinol.* – 2001. – V.142, N1. – P. 502-505.
162. Wiwanitkit V. Oxidation flux change on spermatozoa membrane in important pathologic conditions leading to male infertility // *Andrologia.* – 2008. – V.40, N3. – P. 192-194.
163. Xing Xian Y. Characterization of novel Ucp5/Bmcp1 isoforms and differential regulation of Ucp4 and Ucp5 expression through dietary or temperature manipulation // *FASEB J.* – 2000. – V.14, N11. – P. 1611-1618. 100
164. Zhang H. Alleviation of pre-exposure of mouse brain with low-dose  $^{12}\text{C}6+$  ion or  $^{60}\text{Co}$  gamma-ray on male reproductive endocrine damages induced by subsequent high-dose irradiation // *Intern. J. Andrology.* – 2006. – V.29, N6. – P. 592-596.
165. Zhang H. Induction of cytogenetic adaptive response in spermatogonia and spermatocytes by pre-exposure of mouse testis to low-dose  $^{12}\text{C}6+$  ions // *Mutation Res.* – 2008. – V.653, N1, 2. – P. 109-112.

## Информация об авторах

*Аль Меселмани Моханад Али* – соискатель кафедры биохимии УО «Гомельский государственный медицинский университет» (Республика Беларусь. E-mail: drmohanad@hotmail.com

*Евсеева Марина Анатольевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

*Абазид Хусаам Ахмад* – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии и микробиологии фармацевтического факультета университета Аль-Баас (Сирийская арабская республика). E-mail: pharmacy04@hotmail.com

*Евсеев Андрей Викторович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru