

НІТРОЗИВНИЙ СТРЕС ТА АКТИВАЦІЯ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ — ПРЕДИКТОРИ ПОРУШЕНЬ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ У ЩУРІВ ІЗ ТОКСИЧНИМ ГЕПАТИТОМ*

Мельниківська Н. В.¹, Кудря М. Я.¹, Палагіна І. А.¹,

Устенко Н. В.¹, Лалименко О. С.², Морозюк А. Ю.¹, Тржецинський С. Д.³

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

³ Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна
lab-tox@ukr.net

За останні 20 років згідно з даними ВООЗ спостерігається тенденція до щорічного зростання у всіх країнах світу кількості хворих із захворюваннями печінки. Наразі пацієнтів із різною гепатобіліарною патологією нараховується понад 2 млрд. В поточному десятилітті в Україні поширеність хронічних гепатитів та цирозу печінки збільшилася майже у 2,5 рази. За офіційними статистичними даними на теперішній час на диспансерному обліку в Україні перебуває понад 280 тис. хворих на хронічний гепатит різної етіології (652 людини на 100 тис. населення) і більше 40 тис. хворих на цироз печінки (128 людини на 100 тис. населення). При цьому згідно з результатами досліджень частіше

хворіють чоловіки — близько 13 на 100 тис. осіб [1]. Збільшення чисельності пацієнтів з хронічними хворобами печінки відбувається за рахунок підвищення випадків гепатитів вірусної або токсичної (алкогольної та медикаментозної) етіології, а також ожиріння і цукрового діабету, які є прогностичними факторами розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки [2].

Печінка є багатофункціональним органом, в якому відбуваються більш ніж 500 біохімічних реакцій вуглеводного, ліпідного і білкового обміну, а також детоксикація продуктів метаболізму, як лікарських, так й інших речовин. Хронічна дисфункція печінки призводить до накопичення в організмі системних токсинів. Експерименти

* Дослідження виконано в лабораторії токсикології та гігієнічного регламентування лікарських засобів ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» у межах НДР «Визначення гепатопротекторних властивостей фармацевтичної композиції на основі катіазину — стимулятора сперматогенезу» (державний реєстраційний номер № 0114U001204).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 4.03.2020.

на щурах показали, що за умов ендотоксикозу, який формується при патологічних станах печінки, в сім'яниках тварин розвивається прогресуюча атрофія клітин Лейдига та помірне зниження процесів сперматогенезу. Такі зміни у поєднанні із гіпертрофією ацидофільних клітин аденогіпофіза спричиняють дисбаланс гонадної вісі у вигляді високих концентрацій фолікулоstimулюючого і лютеїнstimулюючого гормонів та пролактину, й різкого зниження рівня тестостерону [3]. Тобто, будь-яке пошкодження печінки, і, як наслідок, порушення функціонально-метаболических процесів, відображається на стані всього організму.

На теперішній час близько 15 % подружніх пар у всьому світі мають проблеми з природним настанням вагітності. Останнім часом частка «чоловічого» фактора бездітної родини зрівнялася і навіть перевищує «жіночий фактор» та сягає, за даними Європейської Урологічної Асоціації (EUA) і Американського товариства з репродуктивної медицини (ASRM), 50–60 %

[4]. У 30–50 % випадків чоловічої неплідності точного походження порушення сперматогенезу не виявляється, тому окремо виділяють так зване ідіопатичне безпліддя, причинами якого можуть бути генетичні та епігенетичні механізми, вплив ендокринних дизрапторів і факторів зовнішнього середовища, які індукують прояви універсального механізму клітинного старіння і патології сперматозоїдів J_2 оксидативного стресу. Цілком ймовірно, що саме гепатит, як первинне захворювання, є однією з причин ідіопатичного чоловічого безпліддя. Але для вирішення питання щодо покращення чоловічої репродуктивної функції необхідно з'ясувати механізми, що лежать в основі репродуктивних патій, які виникають на тлі гепатиту.

У зв'язку з цим **метою** дослідження було з'ясування прогностичної значущості показників обміну оксиду азоту та процесів ліпопероксидації в розвитку порушень сперматогенезу у щурів з токсичним гепатитом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження виконані на 20 білих щурах-самцях лінії Вістар з масою тіла (м.т.) 180–230 г. Тварин утримували на звичайному збалансованому раціоні при вільному доступі до води. Маніпуляції з щурами, а також їх евтаназію здійснювали відповідно до «European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (CETS-123, Strasbourg, 1986)». Тварин розподілили на дві групи: I група — інтактний контроль (тварини отримували рослинну олію); II група — гепатит (тварини одержували тетрахлорметан (CCl_4)).

Токсикант у вигляді 50 % масляного (рослинна олія) розчину вводили підшкірно в дозі 2,5 мл/кг м.т. тричі на тиждень (через день) впродовж місяця.

Стан процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за рівнем дієнових кон'югатів (ДК) [5], гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) [6] та активних сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АС) [7], у сироватці або цільній крові та 10 %-му

гомогенаті печінки. Вміст продуктів ПОЛ у сироватці крові виражали у мікромолях на 1 л, у гомогенаті печінки — мікромолях на 1 г тканини.

Інтенсивність метаболізму оксиду азоту (NO) визначали за вмістом нітрат- (NO_3^-) і нітрит-аніонів (NO_2^-) у гомогенаті печінки та сироватці крові спектрофотометричним методом за допомогою реакції Гріса [8]. Вміст NO_3^- у гомогенаті печінки наводили у нмоль та NO_2^- у пмоль на 1 г протеїну, у сироватці крові концентрацію нітрит іонів виражали у мікромолях на 1 л.

Враховуючи зв'язок між патологією печінки та порушенням процесу сперматогенезу, досліджували деякі показники спермограми: загальну кількість сперматозоїдів, відсоток їх морфологічно нормальних та патологічних форм, а також рухливих клітин [9, 10].

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою пакету програм Excel 7.0 та Statistica 6.0. Визначення характеру розподілу ознак в виборці здійснювали за до-

помогою критерію Шапіро–Уїлка. Парне порівняння рядків з нормальним розподілом (група досліду та інтактний контроль) проводили з використанням *t* критерію

Ст'юдента. Результати представлені як середнє арифметичне та його статистична похибка ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). Значущими вважали результати при $P \leq 0,05$ [11].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у щурів з гепатитом, індукованим CCl_4 , спостерігалось вірогідне підвищення в гомогенаті печінки вмісту первинних (ГПЛ) та вторинних (ТБК-АС) продуктів ПОЛ в 1,6 і 1,4 рази відповідно порівняно з інтактним контролем (табл. 1). Отримані результати свідчать про посилення в ураженій печінці процесів вільнорадикального окиснення (ВРО), що сприяє розвитку оксидативного стресу, та є одним з основних механізмів порушення метаболічних процесів в органі. Такі зміни можуть ініціювати процес деградації ліпідів, білків і нуклеїнових кислот з порушенням функціональної активності та структурної цілісності гепатоцитів [12].

Результати дослідження стану метаболізму NO показали, що у печінці щурів з CCl_4 -інтоксикацією, спостерігається тенденція до підвищення вмісту NO_3^- і NO_2^- порівняно з інтактним контролем ($0,05 < P \leq 0,1$), яка свідчить про збільшення продукції NO та його вільнорадикальних похідних, і може бути обумовленою експресією

індуцибельної NO-синтази у гепатоцитах. Генерація метаболітів NO у печінці є наслідком активації NO-ергічної системи, яка є регулятором фізіологічних функцій та метаболізму у клітині, і відіграє важливу роль як в адаптивних реакціях клітин печінки, так і патологічних процесах в них.

Зростання концентрації NO до певної міри може обмежувати надмірну активацію ВРО та його пошкоджуючі ефекти на гепатоцити, оскільки NO інактивує супероксид-аніон, а також стимулює активність антиоксидантних ензимів та впливає на експресію їх генів. Взаємодія цих двох радикалів призводить до появи пероксинітриту, який легко проникає крізь клітинні мембрани та має високу цитотоксичність. Цей метаболіт NO викликає окислювальну модифікацію білка, що призводить до деструкції багатьох ферментативних та структурних систем, блокуванню клітинної сигналізації. Отже, захисний ефект NO можливий лише за умов збалансованого його утворення та супероксид-аніона, що необ-

Таблиця 1

Деякі показники оксидативного та нітрозивного стресу щурів за умов експериментального гепатиту, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник	Група тварин			
	n	I	n	II
гомогенат печінки				
Дієнові кон'югати, мкмоль/г тканини	7	54,50 ± 2,60	7	52,70 ± 1,40
Гідропероксили ліпідів, мкмоль/г тканини	6	94,60 ± 3,70	6	152,60 ± 13,60*
ТБК-активні сполуки, мкмоль/г тканини	6	51,70 ± 3,80	6	71,10 ± 5,80*
Нітрат-аніон, нмоль/мг протеїну	8	87,30 ± 11,20	6	137,30 ± 21,40*
Нітрит-аніон, пмоль/мг протеїну	7	41,00 ± 4,10	7	68,00 ± 10,60*
сироватка крові				
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	7	0,43 ± 0,05	6	0,55 ± 0,02*
Гідропероксили ліпідів, мкмоль/л	6	3,23 ± 0,44	7	3,11 ± 0,21
ТБК-активні сполуки крові, мкмоль/л	8	1,07 ± 0,13	8	0,89 ± 0,08
Нітрит-аніон, мкм/л	6	1,15 ± 0,02	6	1,39 ± 0,03*

Примітка:

* статистично значуще відхилення порівняно з групою «інтактний контроль» (I), ($P \leq 0,05$).

хідно для нейтралізації пероксинітриту. Розширення судин при зростанні вмісту NO забезпечує печінку необхідними пластичними та енергетичними ресурсами для регенерації ушкоджених клітин. Проте у відносно високих концентраціях NO може проявляти токсичну дію, порушуючи метаболічні процеси в печінці, що відбивається, зокрема на ферментативній, протеїн- та глікогенсинтезуючій функції печінки [13, 14].

За умов CCl_4 -експозиції на рівні цілісного організму інтенсивність процесів ВРО є менш вираженою, ніж в печінці. Зареєстровано підвищення активності первинних реакцій ПОЛ, судячи із збільшення на 24% вмісту ДК у сироватці крові щурів з гепатитом порівняно з групою інтактного контролю. Разом з тим відмічено й значуще зростання концентрації первинного продукту нітрозивного стресу — нітрит-аніону (див. табл. 1).

Проведені експерименти показали, що за умов токсичного гепатиту значущих змін зазнали усі досліджені показники спермограми, за виключенням відсотка рухливих сперматозоїдів, де відмінностей від аналогічного показника інтактних тварин не спостерігали (табл. 2).

Виходячи з відсутності у CCl_4 прямого токсичного впливу на чоловічі генеративні клітини [15], порушення процесів сперматогенезу за умов CCl_4 -індукованого гепатиту можна розглядати як вторинну патологію.

За своєю природою сперматозоїди дуже чутливі до окисної атаки клітини. Це пов'язано з тим, що гаметам не вистачає антиоксидантного захисту через обмежені об'єм і розподіл цитоплазматичного про-

стору, в якому може розміститися відповідний арсенал захисних ферментів. Зокрема, ліпіди мембран сперматозоїдів чутливі до окисного стресу в зв'язку зі значною кількістю в них поліненасичених жирних кислот. Сприйнятливість до окисної атаки ще більше ускладнюється тим фактом, що ці клітини активно генерують активні форми кисню (АФК) для стимуляції збільшення фосфорилування тирозину, яке пов'язане з емністю сперматозоїдів [16].

Низькі рівні АФК, які продукуються в сперматозоїдах, беруть участь в регуляції запліднюючої здатності сперми. Проте надлишкове утворення вільних радикалів може призводити до їхнього пошкодження у вигляді порушення цілісності ядерної ДНК та зниження за таких умов рухомості [17]. У відповідь на окислювальний стрес сперматозоїди мають лише один фермент на основному шляху ексцизійної репарації J_8 -оксогуаніновою ДНК-глікозилазу. Цей фермент каталізує утворення абазичних ділянок, тим самим дестабілізує основний ланцюг ДНК і викликає розриви ланцюгів. В подальшому окисне пошкодження ДНК сперматозоїдів призводить до формування неповноцінних сперматозоїдів [18, 19].

Так само небезпечним для функціонування сперматозоїдів є й нітрозивний стрес. Оксид нітрогену синтезується безпосередньо сперматозоїдами й бере участь в інактивації продуктів вільного окиснення і пригнічення продукції супероксид-аніону. Незважаючи на певну фізіологічну роль NO у забезпеченні фертильності щурів, за даними авторів [20] його надлишок чинить негативний вплив на рухли-

Таблиця 2

Показники спермограми щурів за умов експериментального гепатиту, ($\bar{X} \pm S_x$)

Показник	Група тварин			
	n	I	n	II
Концентрація, млн/мл	8	42,5 ± 4,1	6	28,8 ± 2,4*
Концентрація морфологічно нормальних сперматозоїдів, млн/мл	8	37,9 ± 3,7	6	22,0 ± 2,8*
Патологічні форми, %	8	10,5 ± 0,9	6	24,6 ± 3,3*
Рухливі сперматозоїди, %	8	57,1 ± 6,8	8	50,0 ± 8,0

Примітка:

* відхилення значуще порівняно з контролем, ($P \leq 0,05$).

вість сперматозоїдів і цілісність їх ДНК. Пролонгована в часі висока концентрація NO може призвести до порушення балансу активності внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Радикали азоту активують або пригнічують білки іонних каналів, ядерні фактори транскрипції, кінази, каспази, металопротеїнази, метилтрансферази, фосфодіестерази [21].

Отже, проведені експериментальні дослідження та отримані результати свідчать про те, що провідну роль у розвитку як самого токсичного гепатиту, так і в подальшому розладів процесів сперматогенезу, можливо відіграє нітрозивний стрес та активація процесів ліпопероксидації.

ВИСНОВКИ

1. За умов експериментального токсичного гепатиту в організмі щурів розвиваються явища нітрозивного стресу та збільшується утворення вільних радикалів.
2. Активацію метаболізму оксиду нітрогену та процесів ліпопероксидації можна роз-

глядати в якості прогностичних критеріїв порушення процесів сперматогенезу, що відбуваються на фоні токсичного гепатиту.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Abetka zdrav'ja 2016, available at: <https://www.a-betka.in.ua/2016/06/rak-pechinky.html>.
2. Stepanov JuM, Breslavcev' JuS. *Gastroenterologija* 2015; 3(57): 133-141.
3. Kalashnikova SA. Gormonal'naja dizreguljacija kak komponent hronicheskogo jendotoksikoza, *Moskva*, 2009: 47 p.
4. Grekov EA, Tjuzikov IA. Okislitel'nyj stress, muzhskoe besplodie i hronicheskij prostatit — zven'ja odnoj patogeneticheskoy cepi : metodicheskoe posobie dlja vrachej, *Moskva*, 2018: 96 p.
5. Placer Z, Vidlakova M, Kupila L. *Chehosl Med Obzor* 1970; 16(1): 30-34.
6. Asakawa T, Matsushite S. *Lipids* 1980; 15: 137-140.
7. Stal'naja ID, Garishvili TG. Sovremennye metody v biohimii, *Moskva*, 1977: 66-68.
8. Patent 31600. Sposib kil'kisknogo vyznachennja nitryt-anionu v biologichnij ridyni.
9. Stefanov AV. Doklinicheskie issledovanija lekarstvennyh sredstv : metodicheskie rekomendacii, *Kiev*, 2002: 568 p.
10. Sanockij IV, Fomenko VN. Otdalennye posledstvija vlijanija himicheskikh soedinenij na organizm, *Moskva*, 1979: 232 p.
11. Atramentova LA, Utevskaia OM. Statisticheskie metody v biologii: uchebnyk dlja studentov vyssh. uchebnyh zavedenij, *Gorlovka*, 2008: 248 p.
12. Naito Y, Lee M, Kato Y, et al. *Anti-Aging Medicine* 2010; 7(5): 36-44.
13. Toledo JC Jr, Augusto O. *Chem Res Toxicol* 2012; 25(5): 975-989. doi: 10.1021/tx300042g.
14. Kazimirko VK, Mal'cev VI. *Zdorov'e Ukrainy* 2004; 95, available at: <http://www.health-ua.com/articles/716.html>.
15. Kudrja MJa, Mel'nykivs'ka NV, Degtjar'ova AL, et al. *Probl Endokryn Patologii'* 2016; 4: 64-70.
16. Aitken RJ, Gibb Z, Baker MA. *Reprod Ferti; Dev.* 2016; 28(1-2): 1-10. doi: 10.1071/RD15325.
17. Brody SA. *Andrologija i Genital'naja Hirurgija* 2014; 3: 33-41.
18. Agarwal Ashok, Roychoudhury Shubhadeep, Bjugstad Kimberly B, et al. *Ther Adv Urol* 2016; 8(5): 302-318. doi: 10.1177/1756287216652779.
19. Ko EY, Jr Sabanegh ES, Agarwal A. *Fertil Steril* 2014; 102(6): 1518-1527. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.020.
20. Minuhin AS, Bondarenko VA. *Pharmaplus* 2020, available at: http://pharmaplus.com.ua/index.php?route=information/information&information_id=9.
21. Kuznecova VL, Solov'eva AG. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* 2015; 4, available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037>.

НИТРОЗИВНИЙ СТРЕС ТА АКТИВАЦІЯ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ — ПРЕДИКТОРИ ПОРУШЕНЬ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ У ЩУРІВ ІЗ ТОКСИЧНИМ ГЕПАТИТОМ

Мельниківська Н. В.¹, Кудря М. Я.¹, Палагіна І. А.¹,
Устенко Н. В.¹, Лалименко О. С.², Морозюк А. Ю.¹, Тржецинський С. Д.³

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна;

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

³ Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна
lab-tox@ukr.net

За останні 20 років згідно з даними ВООЗ спостерігається тенденція до щорічного зростання у всіх країнах світу кількості хворих із захворюваннями печінки, особливо серед чоловіків. На теперішній час близько 15 % подружніх пар у всьому світі мають проблеми з природним настанням вагітності, при цьому частка «чоловічого» фактора в безплідді родини складає 50–60 %. За відсутності даних щодо причин порушень дозрівання сперматозоїдів, виділяють так зване ідіопатичне безпліддя. Цілком ймовірно, що саме гепатит, як первинне захворювання, може бути однією з причин виникнення ідіопатичного чоловічого безпліддя. Метою дослідження було з'ясування прогностичної значущості показників обміну оксиду азоту та процесів ліпопероксидації в розвитку порушень сперматогенезу у щурів з токсичним гепатитом. При дослідженні прооксидантного статусу щурів з гепатитом, індукованим CCl_4 , виявлено вірогідне підвищення в гомогенаті печінки вмісту первинних та вторинних продуктів ПОЛ в 1,6 і 1,4 рази відповідно. На рівні цілісного організму інтенсивність процесів вільно радикального окиснення є менш вираженою, ніж в печінці. Зареєстровано підвищення активності первинних реакцій ПОЛ у вигляді збільшення на 24 % вмісту дієнових кон'югатів у сироватці крові щурів з гепатитом. Дослідження стану метаболізму NO виявили тенденцію до підвищення вмісту нітрат та нітрит аніонів у гомогенаті печінки щурів з CCl_4 -інтоксикацією та значуще зростання концентрації первинного продукту нітрозивного стресу — нітрит-аніону у сироватці крові. Проведені експерименти показали, що за умов токсичного гепатиту значущих змін зазнали усі показники спермограми, які були досліджені, за виключенням відсотка рухливих сперматозоїдів. Це пов'язано з чутливістю сперматозоїдів до окисної атаки та нітрозивного стресу, на тлі яких відбувається пошкодження їх ядерної ДНК та як наслідок зниження рухомості.

Ключові слова: гепатит, оксидативний стрес, нітрозивний стрес, сперматогенез.

НИТРОЗИВНИЙ СТРЕС И АКТИВАЦИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ — ПРЕДИКТОРЫ НАРУШЕНИЙ СПЕРМАТОГЕНЕЗА У КРЫС С ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

Мельниковская Н. В.¹, Кудря М. Я.¹, Палагина И. А.¹,
Устенко Н. В.¹, Лалименко А. С.², Морозюк А. Ю.¹, Тржецинский С. Д.³

¹ ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков, Украина;

² Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

³ Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина
lab-tox@ukr.net

За последние 20 лет по данным ВООЗ наблюдается тенденция к ежегодному росту во всех странах мира количества больных с заболеваниями печени, особенно среди мужчин. В настоящее время около 15 % супружеских пар во всем мире имеют проблемы с естественным наступлением беременности, при этом доля «мужского» фактора в бесплодии семьи составляет 50–60 %. При отсутствии данных о причинах нарушений созревания сперматозоидов, выделяют так называемое идиопатическое бесплодие. Вполне вероятно, что именно гепатит, как первичное заболевание, может быть одной из причин возникновения идиопатического мужского бесплодия. Целью исследования было выяснение прогностической значимости показателей обмена оксида азота и процессов липопероксидации в развитии нарушений сперматогенеза у крыс с токсическим гепатитом. При исследовании прооксидантного статуса крыс с гепатитом, индуцированным CCl_4 , выявлено достоверное повышение в гомогенате печени содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ в 1,6 и 1,4 раза соответственно. На уровне целостного организма интенсивность процессов свободнорадикального окисления была менее выраженной, чем в печени. Отмечено повышение активности первичных реакций ПОЛ в виде увеличения на 24 % содержания диеновых конъюгатов в сыворотке крови крыс с гепатитом. При исследовании метаболизма оксида азота была обнаружена тенденция к повышению содержания нитрат и нитрит анионов в гомогенате печени крыс с CCl_4 -интоксикацией и достоверный рост концентрации первичного продукта нитрозивного стресса — нитрит-аниона в сыворотке крови. Показано, что в условиях токсического гепатита достоверно изменялись все показатели спермограммы, которые были исследованы, за исключением процента подвижных сперматозоидов. Это связано с чувствительностью сперматозоидов к окислительной атаке и нитрозивному стрессу, на фоне которых происходит нарушение их ядерной ДНК и как следствие — снижение подвижности.

Ключевые слова: гепатит, оксидативный стресс, нитрозивный стресс, сперматогенез.

**NITROSATIVE STRESS AND ACTIVATION OF LIPID PEROXIDE
OXIDATION — AS PREDICTORS OF SPERMATOGENESIS DISORDERS
IN RATS WITH TOXIC HEPATITIS**

Melnykivska N. V.¹, Kudria M. Y.¹, Palagina I. A.¹,
Ustenko N. V.¹, Lalimenko O. S.², Morozyuk A. Y.¹, Trzhetsynskyi S. D.³

¹ *SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine;*

² *Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine*

³ *Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine
lab-tox@ukr.net*

Within the recent 20 years the WHO constantly registers a trend towards the annual increase in number of patients (especially men) with the liver disease in all countries. Currently, about 15 % of married couples worldwide have problems with the natural onset of pregnancy, with a 50–60 % proportion of the «male» factor in infertility of families. Under absence of data on origins of disorders of the spermatozoa maturation, the so-called idiopathic infertility is distinguished. It is likely that hepatitis, as a primary disease, may become one of the determinants of such idiopathic male infertility. The aim of our study was a determination of the prognostic significance of the nitric oxide metabolism and lipoperoxidation processes in advancement of spermatogenesis disorders in rats with the toxic hepatitis. Our study of the prooxidant status of rats with the CCl₄-induced hepatitis enabled to find a veracious increase, in the liver homogenate, of the primary and secondary lipid peroxidation products content by 1,6 and 1,4 times respectively. At the level of the entire organism, the intensity of free radical oxidation processes was less pronounced than in the liver. We found a boosting of the primary lipid peroxidation reactions in form of a 24 % increase in content of the diene conjugates in the serum of rats with hepatitis. Studies of the state of nitric oxide (NO) metabolism have shown a tendency of increase in content of the nitrate and nitrite anions in the liver homogenate of rats with the CCl₄ intoxication as well as a reliable enlargement in concentration of the primary of nitrosative stress product (the nitrite anion) in serum. Our experiments also showed that the toxic hepatitis veraciously changed all examined indicators of the spermogram, with the percentage of the motile sperm as the only exception. We interpreted this impact as a susceptibility of spermatozoa to oxidative attack and nitrosative stress that impair their nuclear DNA and cause reduction of their mobility.

Key words: hepatitis, oxidative stress, nitrosative stress, spermatogenesis.