

Характеристика взаимоотношений половых клеток и сустентоцитов в условиях дегенеративной, адаптивной и регенераторной трансформации сперматогенного эпителия семенников

Д.А. Боков, н.с., **Н.Н. Шевлюк**, д.б.н., профессор, ГБОУ ВПО ОрГМУ; **Е.Ж. Бекмухамбетов**, д.м.н., профессор, **Т.А. Джаркенов**, д.м.н., профессор, **А.А. Мамырбаев**, д.м.н., профессор, **Т.Ж. Умбетов**, академик АМН РК, д.м.н., профессор, Западно-Казахстанский ГМУ; **Н.В. Обухова**, к.б.н., ФГБОУ ВО Оренбургский ГАУ

Сперматогенный эпителий (эпителиосперматогенный пласт) семенников — гетерогенная тканевая система, интегрирующая клеточные элементы трёх дифферонов: полового, мейоз-индуцирующих и мейоз-превентивных клеток Сертоли, которые имеют различное происхождение [1, 2]. Становление их взаимоотношений в индивидуальном развитии в процессе органогенеза гонад, а также необходимых регуляторных условий сперматогенеза определено активностью сложных механизмов морфогенеза, контролирующих дифференцировку индифферентной гонады, миграцию первичных половых клеток в половые шнуры, дегенерацию мюллерова канала и вольфова тела [2]. Пути дифференцировки элементов и дефинитивные свойства сперматогенного эпителия как тканевой системы характеризуются органоспецифичными параметрами тканевой динамики, поддерживающими гомеостаз интратубулярной среды, объём и направление структурных процессов полового созревания, а также развития половых клеток в период половозрелости [3–5].

Эффективность паракринной интеракции половых клеток и сустентоцитов определена достижением необходимых количественных параметров соотношения дифферонов, реализуемых в конкретном диапазоне. Как правило, нарушение такой корреляции приводит к ослаблению герминогенного потенциала: гипо- или асперматогенезу [6, 7].

Восстановление количественных параметров сперматогенеза связано с возможностями индукции гистогенетических процессов пролиферации и дифференцировки. В пределах половых и соматических дифферонов соответствующие потенциалы различны. Кроме того, они изменяются для половых клеток и фолликулярного эпителия и на этапах онтогенеза (или развития гонад). В частности, развитие семенных канальцев характеризуется интенсивной пролиферацией фолликулярного эпителия и ограниченной митотической активностью сперматогоний [1]. В период наступления половозрелости, наоборот, сперматогонии ритмично размножаются, а клетки Сертоли находятся в стационарной фазе и не способны к пролиферации [2]. Таким образом, всегда существуют условия ограничения структурной пластичности гонад.

На сегодняшний день восстановление мужской фертильности — важная биомедицинская проблема. При этом гистогенетические свойства сперматогенного эпителия и его тканевых элементов недостаточно изучены в аспектах их адаптивных и регенераторных возможностей [8]. Также следует отметить недостаточность сформированных представлений о формах и значении конкретных деструктивных процессов в пределах сперматогенного эпителия как интегрированной тканевой системы и факторах утраты соответствующих регуляторных условий.

Цель исследования — определить уровни гистогенетических процессов тканевых элементов сперматогенного эпителия для обоснования приспособительных и регенераторных свойств, обусловленных различными этиопатогенетическими факторами подавления фертильного потенциала, а также спецификой системных регуляторных влияний; показать конкретные формы деструктивных процессов в сперматогенном эпителии в определении прогностических критериев сохранения репродуктивных возможностей при действии неблагоприятных внешних факторов.

Материал и методы исследования. Изучали половые железы самцов на этапах онтогенеза, а также при действии различных неблагоприятных факторов [9, 10]. При этом исследование проводили как с использованием животных из естественных местообитаний, так и в эксперименте. К импактным территориям относились санитарно-защитные зоны Оренбургского газоперерабатывающего завода, Медногорского медно-серного комбината. К категории фоновых местообитаний отнесли экологически благоприятные территории Оренбургской области (Саракташский район).

Объектами исследования были представители видов малая лесная мышь (*Sylvaemus uralensis* Pallas, 1811) (n=92) и рыжая полёвка (*Myodes glareolus* Schreber, 1780) (n=71). Эксперимент по интоксикации провели в группе белых лабораторных беспородных крыс (n=30, кроме того, 10 контрольных животных). Зверьков интоксигировали смесью 0,02-процентных водных растворов формальдегида и перекиси водорода в соотношении 1:1, которую с помощью зонда интрагастрально вливали два раза в неделю через неделю в течение трёх месяцев (половина срока запатентованной модели экспериментального рака желудка) [11].

Для гистологических исследований материал подвергали стандартной обработке. Серийные срезы семенников окрашивали гематоксилином Майера и эозином.

Результаты исследования. Высокий уровень репродуктивного потенциала в норме всегда характеризовался завершённостью цикла эпителиосперматогенного пласта. При этом с известной частотой в герминогенной паренхиме обнаруживались поперечные срезы извитых семенных канальцев со сперматогенным эпителием на этапе спермиации, когда пласт терминировался дифференцированными сперматозоидами (рис. 1). В каждом случае неблагоприятного воздействия на организм зверьков (в естественных местообитаниях или в эксперименте) наблюдалось повреждение сперматогенного эпителия с характерным нарушением взаимоотношений половых и соматических элементов сперматогенного эпителия. Как правило, половой синцитий распадался, а половые клетки на этапах роста, созревания и формирования погибали. Происходило становление асперматогенеза и подавление герминативной функции. Состояние sustentоцитов и стволовых сперматогоний было различным.

Так, у самцов малой лесной мыши, испытывающих влияние техногенных факторов, распространённая форма деструкции сперматогенного эпителия на фоне хронической подострой интоксикации аэрополлютантами газохимического производства или накопленными в почве подвижными формами меди, характеризовалась невозможностью поддержания развития половых клеток в составе пласта. Здесь происходила пролонгированная во времени последовательная элиминация половых клеток (рис. 2). Дезинтеграция пласта была основана на утрате половых дифферонов. При этом фолликулярный эпителий демонстрировал признаки функционально способной тканевой системы, очевидно, оказавшись регуляторно несостоятельным, как элемент гематотестикулярного барьера и гормонально активный субстрат (ингибин, андрогенсвязывающий белок).

У самцов рыжей полёвки на экологически неблагоприятных территориях обнаруживались случаи

альтерации извитых семенных канальцев иммунной системой (рис. 3). В данном случае на фоне активного воспалительного процесса в семенниках и пролиферации стромы происходил необратимый процесс утраты фертильного потенциала в связи с разрушением собственной оболочки семенных канальцев и сенсбилизацией организма эпитопами половых клеток. Эпителиосперматогенный пласт как тканевая система полностью дегенерировал, а герминативные структуры замещались фиброзной тканью.

Острая интоксикация лабораторных крыс водным раствором формальдегида в эксперименте обусловила последовательное развитие отёка стромы, её дистрофии (гиалиноза), деструкции элементов герминогенной паренхимы семенников. При этом в сперматогенном эпителии произошла массовая некротическая гибель половых клеток, а затем и окончательное отторжение пласта. Деформированные извитые семенные канальцы стали выглядеть запустевшими (рис. 4). Несмотря на выраженное токсическое поражение сперматогенного эпителия, на базальной мембране собственной оболочки семенных канальцев всегда визуализировались стволовые сперматогонии. В данном случае необходимо акцентировать внимание на резистентности их пула по отношению к действию импакт-фактора. Очевидно, это может иметь благоприятное прогностическое значение.

Анализ причин асперматогенеза у зверьков из естественных местообитаний показал, что подавление герминативной функции может быть обусловлено не только патологическими условиями. В частности, определена приспособительная роль ограничения участия самцов в размножении, которое имеет *регулируемый* характер. Это относится как к половозрелым зверькам, так и животным на этапе онтогенеза, соответствующего половому созреванию.

Такие процессы обнаружены как у рыжей полёвки, так и у лесной мыши. У половозрелых

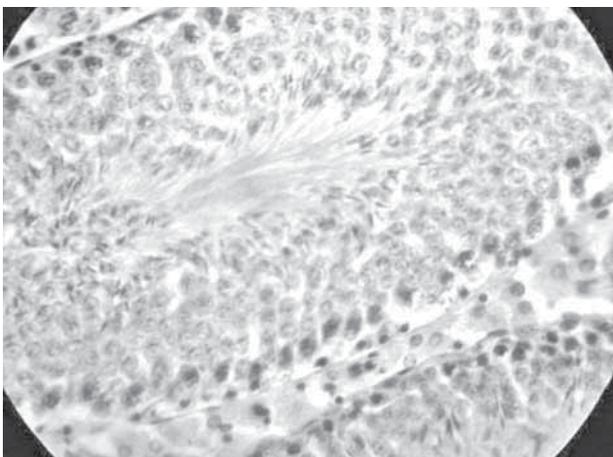


Рис. 1 – Активный сперматогенез в семенном канальце малой лесной мыши. Этап спермиации. Окр.: гематоксилин Майера и эозин. Увел.: ×400

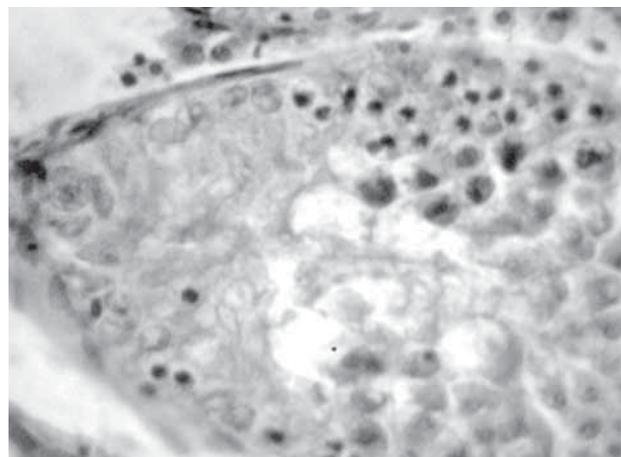


Рис. 2 – Гибель половых клеток в семенном канальце малой лесной мыши. Обнажение фолликулярного эпителия. Окр.: гематоксилин Майера и эозин. Увел.: ×600

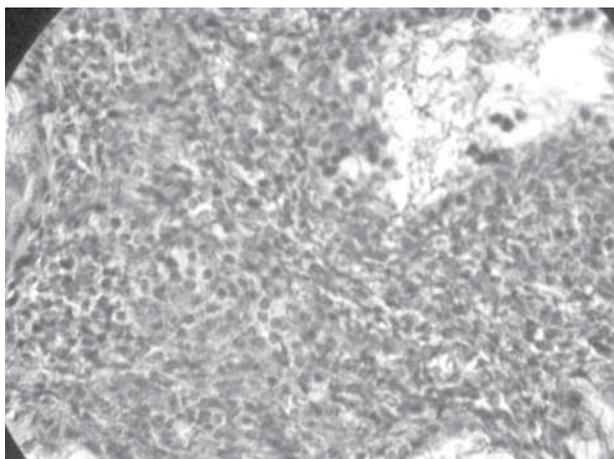


Рис. 3 – Аутоиммунная деструкция герминативных структур семенника рыжей полёвки. Окр.: гематоксилин Майера и эозин. Увел.: ×400

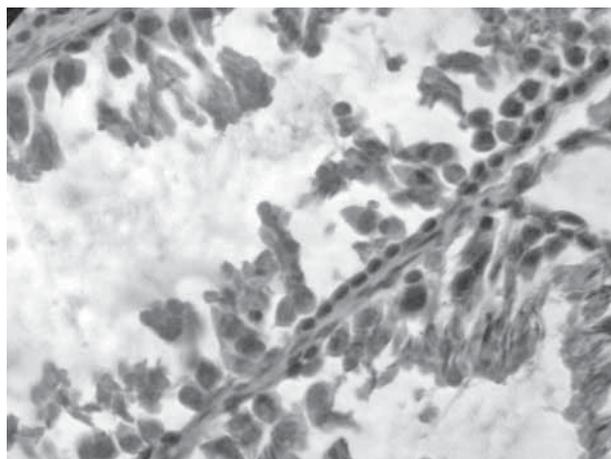


Рис. 4 – Асперматогенез в семенном канальце лабораторной крысы при формальдегидной интоксикации. Сохранение пула сперматогоний. Окр.: гематоксилин Майера и эозин. Увел.: ×600

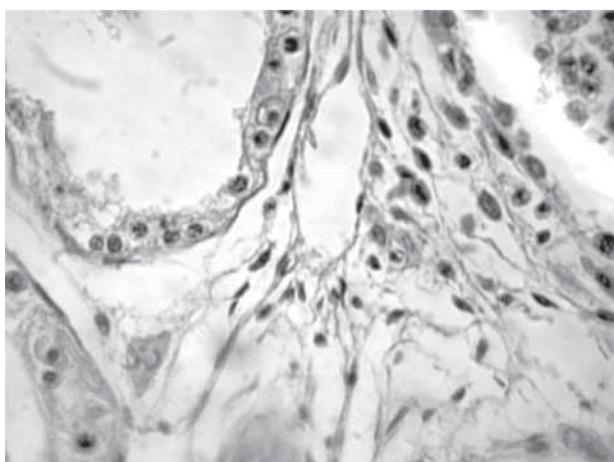


Рис. 5 – Регулируемая блокада сперматогенеза у половозрелого самца рыжей полёвки. Инволюция клеток Лейдига. Окр.: гематоксилин Майера и эозин. Увел.: ×600

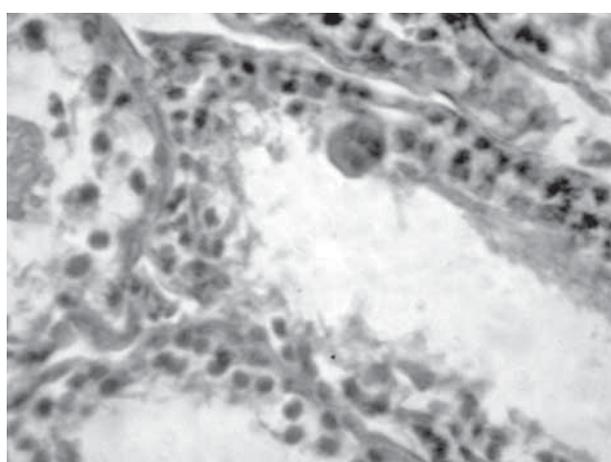


Рис. 6 – Блокада полового созревания самца малой лесной мыши (возраст *subadultus*). Окр.: гематоксилин Майера и эозин. Увел.: ×400

самцов, принадлежащих к когортам перезимовавших животных, нередко уже в середине мая происходит блокада сперматогенеза (рис. 5). В извитых семенных канальцах сохраняются как стволовые сперматогонии, так и сустентоциты, что определяет репаративный потенциал тканевой системы и возможности структурной организации восстановленной сперматогенной активности. На регулируемый характер процесса указывает инволюция интерстициальных эндокриноцитов, очевидно, прекративших испытывать влияние гонадотропных факторов гипофиза.

Запустевшие извитые семенные канальцы наблюдались и у самцов малой лесной мыши в экологически благоприятных (фоновых) территориях при высокой плотности элементарных популяций (рис. 6).

На приведённой микрофотографии семенных канальцев неполовозрелого самца *subadultus* видно, что не сформированы кластеры дифференцированных клеток Лейдига в интерстиции, что

исключает паракринное потенцирование становления сперматогенной активности. Это является условием дегенерации сперматогенного эпителия и ограничения вовлечения самцов в размножение.

Интересным феноменом является новообразование извитых семенных канальцев у половозрелых самцов (как рыжей полёвки, так и лесной мыши). Данное явление было расценено как регенераторный процесс. При этом гистогенетические характеристики сперматогенного эпителия существенно изменяются. Соматические элементы вступают в митоз, формируется многослойный пласт, осуществляется его разрастание. Дифференцированных половых клеток в таких канальцах нет, но пролиферирующий фолликулярный эпителий инфильтрирован тёмными клетками – мигрирующим пулом прогениторных элементов полового дифферона.

Выводы. Полученные результаты продемонстрировали конкретные формы и условия взаимоотношений половых клеток и сустентоцитов. Процессы развития, перестройки и реактивной

трансформации сперматогенного эпителия связаны с активностью механизмов адаптации и регенерации, диапазон реализации которых обуславливает достижение эффективных параметров участия в размножении. Воздействие гонадотропных факторов (в том числе токсических) не исключает возможности сохранения репаративного потенциала в условиях дегенерации на основе свойств резистентности и миграционной лабильности сперматогоний и других прогениторных элементов полового дифферона.

В целом по тканевым элементам герминативных структур половых желёз самцов можно проследить весь спектр гистогенетических возможностей в определении необходимых показателей (объёма и направления) тканевой динамики и контроля фертильного потенциала.

Таким образом, сперматогенный эпителий обладает свойствами устойчивости и пластичности, адекватных всему перечню условий средового напряжения, влияющих на репродукцию: как повреждающих (токсических), так и популяционных.

Литература

- Боков Д.А. Гистогенетический статус семенника неполовозрелых особей малой лесной мыши (*Sylvaeomys uralensis* Pallas, 1811) в реализации адаптивного эффекта репродуктивной активности группировок вида на техногенно преобразованных территориях // Вестник Оренбургского государственного университета. 2009. № 6. С. 78–81.
- Райцина С.С. Сперматогенез и структурные основы его регуляции. М.: Наука, 1985. 208 с.
- Боков Д.А. Интерстициальный эндокринный аппарат семенников экспериментальных животных в условиях хром-бензолной интоксикации / Д.А. Боков, Е.В. Ермолина, М.В. Семёнова, А.И. Смолягин, А.А. Стадников // Гигиена и санитария. 2014. № 4. С. 100–104.
- Боков Д.А., Шевлюк Н.Н. Характеристика сперматогенеза у мышей СВА×С₅₇Bl₆ при комбинированном действии хрома и бензола // Проблемы репродукции. 2014. № 2. С. 7–11.
- Боков Д.А., Шевлюк Н.Н., Абдильданова А.М. Формирование изменчивости цитометрических параметров в различных кластерах интерстициальных эндокриноцитов семенников мышей линии СВА×С₅₇Bl₆ при хром-бензолной интоксикации в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. № 1. С. 53–56.
- Курило Л.Ф. Система тестирования факторов, повреждающих женские и мужские гаметы и гонады // Гигиена и санитария. 2011. № 5. С. 72–78.
- Луцкий Д.Л. Влияние химических факторов на состояние мужской репродуктивной системы / Д.Л. Луцкий, С.В. Выборнов, А.М. Луцкая, Л.А. Гончарова, Р.М. Махмудов // Проблемы репродукции. 2009. № 6. С. 48–64.
- Храмцова Ю.С., Арташян О.С., Пугачев Н.Н. Репаративная регенерация семенников при различных повреждениях гематотестикулярного барьера // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 2. С. 14–18.
- Дёмина Л.Л., Боков Д.А. Оценка эколого-морфологических параметров мелких млекопитающих в условиях техногенного воздействия // Вестник Оренбургского государственного университета. 2007. № 12-2. С. 21–26.
- Мамина В.П. Морфофункциональный анализ семенников и сперматозоидов в оценке репродуктивного успеха самцов рыжей полёвки (*Clethrionomys glareolus*) // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. 2012. № 5. С. 554–562.
- Сеньчукова М.А., Стадников А.А., Боков Д.А. Канцерогенный эффект смеси формальдегида и перекиси водорода при внутрижелудочном введении крысам // Российский биотерапевтический журнал. 2013. Т. 12. № 1. С. 51–54.