

**І-А.В. Кондрат**  
**О.Я. Жураківська**

Івано-Франківський національ-  
ний медичний університет,  
Івано-Франківськ, Україна

Надійшла: 14.02.2021

Прийнята: 17.03.2021

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.1.60-66>

УДК:611.631.068.08:616.379-008.64

## **ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МОРФО- ЛОГІЧНИХ ЗМІН ГЕМАТОТЕСТИКУ- ЛЯРНОГО БАР'ЄРУ ЯЄЧОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРО- ВОМУ ДІАБЕТИ**

**Kondrat A-I.V.** , **Zhurakivska O.Ya.**  ✉ Age features of morphological changes of the hematotesticular barrier in experimental diabetes mellitus.

**Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.**


**ABSTRACT.** **Background.** Diabetes mellitus is an acute medical and social problem in all parts of the world due to the constant increase in the incidence of the disease, severe complications, disability and high mortality. Hyperglycemia leads to oxidative stress and increased processes of formation of active oxygen species, which in turn make a significant contribution to the development of male infertility. **Objective.** Therefore, the aim of our study was to establish morphological changes in the vessels of the hemomicrocirculatory flow and testicular sustentocytes of adult rats with experimental streptozotocin diabetes mellitus (SDM). **Methods.** The material for the study were the testicles of 20 sexually mature 6-month-old rats (weighing 150-180 g). SDM in animals of the experimental group was simulated by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (dissolved in 0.1 M citrate buffer solution with a pH of 4.5) at a dose of 6 mg per 100 g of mass. An equivalent dose of 0.1 M citrate buffer was injected intraperitoneally to animals of the control group. Histological, electron microscopic, biochemical, morphometric and statistical research methods were used. **Results.** It was found that in the early stages of SDM (28<sup>th</sup> day) on the background of hyperglycemia in the hemomicrocirculatory flow of the testes there is a spasm of the vessels of the afferent link, which is confirmed by a decrease in the lumen of arterioles and an increase in their Wagenworth index. On the 70<sup>th</sup> day of SDM on the background of elevated levels of glucose and glycosylated hemoglobin in the links of the hemomicrocirculatory flow of the testis there are signs of diabetic microangiopathy, manifested by: hemorheological disorders in micro-hemo-vessels, (erythrocyte sludge, adhesion of erythrocytes and platelets, microclasmatisis), decrease in the capacity of arterioles and capillaries (increase in the Wagenworth index, respectively by 1.8 and 1.9 times), microclasmatisis, thickening and proliferation of the basement membrane of capillaries. Against the background of diabetic microangiopathy, there is a decrease in the number of sustentocytes by 0.01 mm<sup>2</sup> of testicular parenchyma by 1.8 times, compared with control indicators, the area of their profile increases by 2.2 times (in all cases p<0.05). The nucleolar areas probably do not change, which leads to an increase in the nuclear-cytoplasmic ratio by 2.9 times (p<0.05). Such morphometric changes of sustentocytes are caused by development of vacuolar hydropic dystrophies in them, and an apoptosis that is confirmed by data of histo-ultrastructural studies. Changes in sustentocytes against the background of the development of diabetic microangiopathy lead to a violation of the hematotesticular barrier and to dystrophic changes in the spermatogenic epithelium of the testis. **Conclusion.** Thus, on the 70<sup>th</sup> day of SDM in the hemomicrocirculatory flow of the testis, the development of diabetic microangiopathy is observed, which leads to a violation of the hematotesticular barrier, and as a consequence, to a violation of spermatogenesis.

**Key words:** testis, hemomicrocirculatory flow, streptozotocin diabetes mellitus.

### **Citation:**

Kondrat AIV, Zhurakivska OYa. [Age features of morphological changes of the hematotesticular barrier in experimental diabetes mellitus]. *Morphologia*. 2021;15(1):60-6. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.1.60-66>

 **Kondrat A-I.V.** 0000-0003-3284-7057

 **Zhurakivska O.Ya.** 0000-0002-1041-4237

✉ zhurakivska.o.ya@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### **Вступ**

Цукровий діабет (ЦД) є гострою медико-соціальною проблемою усіх країн світу внаслідок постійного зростання частоти захво-

рювання, тяжких ускладнень, втрати працездатності та високої летальності [1, 2, 3]. В Україні щорічно реєструється зростання кількості хворих на ЦД у середньому на 5-7 %, а серед дітей,

віком до 17 років включно, цей показник становить 3,4 % – 6 % [1, 4]. Однак реальна кількість хворих в Україні, як показують результати епідеміологічних досліджень, у 2-2,5 рази вища унаслідок недиагностованих випадків хвороби [5]. Отже, його присутність у чоловіків репродуктивного віку зростає також [6]. Гіперглікемія призводить до окислювального стресу та посилення процесів утворення активних форм кисню (АФК) [7, 8], які в свою чергу роблять значний внесок у розвиток чоловічого безпліддя. Окислювальний стрес може спричинити зниження рівня тестостерону, зміни у структурі звивистих сім'яних трубочок та порушення сперматогенезу [9]. Високі концентрації активних форм кисню у спермі спостерігали у 30%–40% випадків чоловічого безпліддя [10]. У пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу констатували зміни морфології сперми, що проявлялись деструктивними змінами акросоми, ядра, мітохондрії та плазмолемі [11]. У тварин з експериментальним ЦД дослідники відзначали зменшену рухливість і життєздатність сперматозоїдів, знижений рівень тестостерону в крові [12].

Зважаючи на вищевикладене, метою нашого дослідження було встановити морфологічні зміни в судинах гемомікроциркуляторного русла та суспензіях яєчок статевозрілих щурів при експериментальному стрептозоточиновому цукровому діабеті (СЦД).

#### Матеріали та методи

Матеріалом для дослідження слугували яєчка 20-ти статевозрілих 6-місячних білих безпородних щурів-самців (масою 150-180 г), які поділялися на 2 групи: експериментальну та контрольну. СЦД у тварин експериментальної групи моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозоточину (розчиненого в 0,1 М цитратному буферному розчині з рН 4,5) в дозі 6 мг на 100 г маси. Контрольній групі тварин вводили внутрішньоочеревинно в еквівалентній дозі 0,1 М цитратний буфер. Рівень глюкози в експериментальній групі тварин визначали щоденно з краплі крові хвостової вени за допомогою тест-смужок на глюкометрі фірми «Ассу-Чек» (Німеччина). Для контролю за перебігом СЦД в умовах віварію ми використовували портативний глюкометр «Ассу-Чек Active» фірми «Roche Diagn. GH» (Німеччина) зі стандартним набором тест-смужок. Вміст HbA1c в крові визначали в сертифікованій лабораторії «Діамеб». Матеріал забирали на 28 та 70 доби експерименту.

Усі маніпуляції, які проводилися із тваринами впродовж експерименту, не суперечили положенням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Директиві Ради Європи 86/609/ЄС (1986), Закону України «Про захист тварин від

жорстокого поводження» від 15 грудня 2009 року та наказам МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Використали гістологічний (забарвлення гематоксилін-еозином, трихром за Массоном) та електронномікроскопічний методи дослідження. Для морфометричних досліджень використовувались фотографії гістологічних та напівтонких зрізів (поле зору світлового мікроскопа Leica DM750 фотографували за допомогою цифрової фотокамери TopCam 5.2M UHCCD C-Mount Sony). Морфометрію здійснювали за допомогою програми ImageJ версії 1.47t. Вимірювали площу профільного поля артеріол, капілярів, венул, їх стінки і просвіту. В артеріолах і капілярах визначали індекс Вогенворта (ІВ) за формулою [13]:  $W = So / Spr \times 100$ , де  $So$  – площа стінки судини ( $\text{мкм}^2$ );  $Spr$  – площа просвіту судини ( $\text{мкм}^2$ ). У звивистих сім'яних трубочках вимірювали площу профільного поля клітин Сертолі та їх ядер. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою статистичного пакета Stat.Soft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 10.

#### Результати та їх обговорення

На 28 добу розвитку СЦД в крові 6-міс щурів ми відмічали вірогідне зростання глюкози і HbA1c до  $16,03 \pm 1,34$  ммоль/л (контроль  $4,85 \pm 0,97$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) та  $8,05 \pm 0,42$  % (контроль  $2,35 \pm 0,17$  %,  $p < 0,05$ ). Такі біохімічні зміни вказують на розвиток ЦД середнього ступеня важкості.

На 28-у добу перебігу СЦД в обмінній та емнісній ланці гемомікроциркуляторного русла яєчок відмічаємо повнокрів'я капілярів і венул (рис. 1 а). Натомість у приносній ланці відмічається спазм артеріол, що підтверджується даними морфометричного дослідження. Площа артеріол, порівняно з контрольними показниками, вірогідно зменшується до  $575,24 \pm 53,72$   $\text{мкм}^2$  (контроль –  $688,33 \pm 86,087$   $\text{мкм}^2$ ,  $p < 0,05$ ) внаслідок зменшення площі їхнього просвіту до  $88,74 \pm 15,33$   $\text{мкм}^2$  (контроль –  $173,75 \pm 14,76$   $\text{мкм}^2$ ,  $p < 0,05$ ), тоді як площа стінки вірогідно не змінюється і становить  $486,5 \pm 52,13$   $\text{мкм}^2$  (контроль –  $514,58 \pm 75,86$   $\text{мкм}^2$ ,  $p > 0,05$ ). Така морфометрична перебудова артеріол призводить до зростання ІВ до  $548,23 \pm 23,78$  % (контроль –  $295,84 \pm 29,08$  %,  $p < 0,05$ ) та вказує на зменшення їхньої пропускної здатності. Такі зміни обумовлені підвищенням рівня катехоламінів, глюкокортикоїдів у крові та активності альдостерон-ренін-ангіотензинової системи, які викликають вазоконстрикцію і підвищують тромбогенну активність крові, сприяючи порушенню мікроциркуляції [14, 15].

За даними морфометричних досліджень і статистичного аналізу вірогідних кількісних змін у капілярах і венулах щурів зі СЦД, порівняно з контрольною групою тварин, не виявлено. Так площа капілярів і венул становила відповідно

108,32±21,34 мкм<sup>2</sup> (контроль – 103,09±27026 мкм<sup>2</sup>, p>0,05) та 926,21±65,13 мкм<sup>2</sup> (контроль – 916,48±72,57 мкм<sup>2</sup>, p>0,05), площа їхнього просвіту була 41,53±8,28 мкм<sup>2</sup> (контроль – 43,18±9,21 мкм<sup>2</sup>, p>0,05) та 633,65±30,01 мкм<sup>2</sup>

(контроль – 643,12±25,3 мкм<sup>2</sup>, p>0,05), площа стінки – 66,79±7,21 мкм<sup>2</sup> (контроль – 59,91±22,21 мкм<sup>2</sup>, p>0,05) та 283,09±50,01 мкм<sup>2</sup> (контроль – 282,83±54,11 мкм<sup>2</sup>, p>0,05).

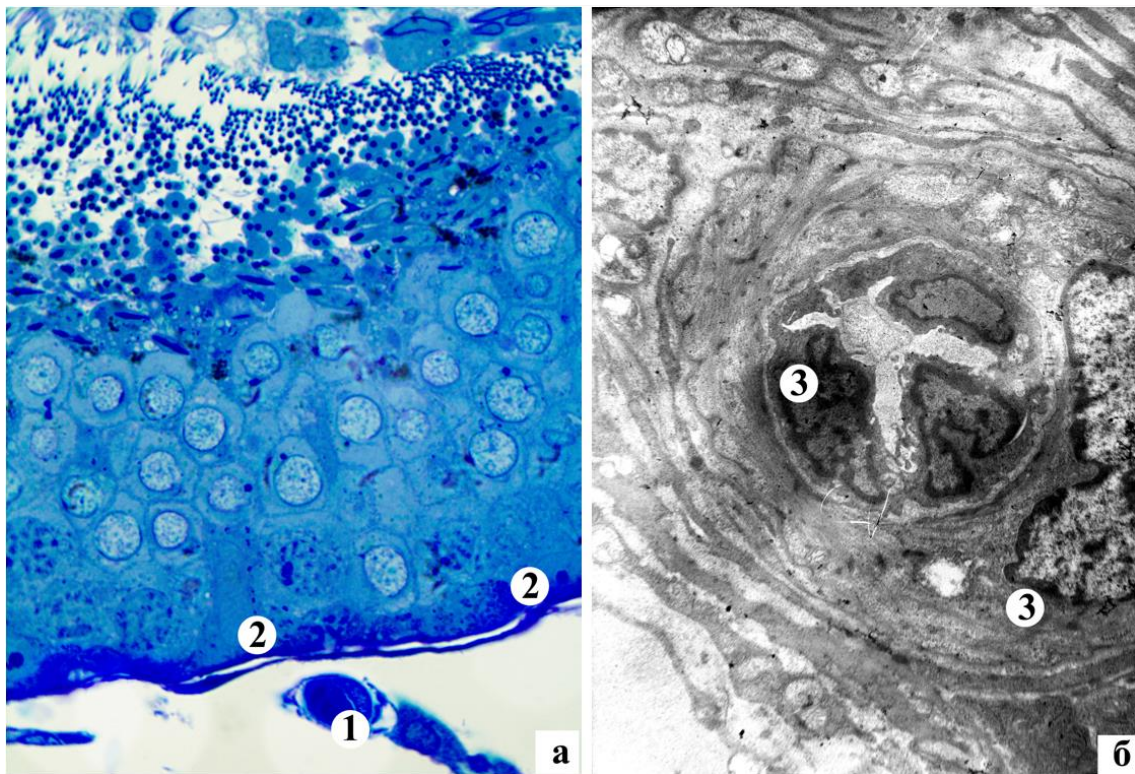


Рис. 1. Морфологічні зміни яєчок щурів на 28-у добу розвитку СЦД. Напівтонкий зріз забарвлений метиленовим синім (а). Електронна мікрофотографія (б). А - ×1000. Б - ×4800. Позначення: 1 – капіляр, 2 – суспендоцит, 3 – ядро ендотеліоцита, 4 – міоцит.

На ультраструктурному рівні просвіт окремих артерій набуває щілиноподібної форми внаслідок їхнього спазму. При цьому ядра ендотеліоцитів випинають у просвіт у вигляді часток (рис. 1б). В ендотеліоцитах і міоцитах просвітлюється матрикс більшості мітохондрій та дезорганізуються кристи.

На ультраструктурному рівні в більшості капілярів спостерігаються реактивні зміни: ядра ендотеліоцитів набувають різної форми через інвагінацію ядерної оболонки. В окремих капілярах ядровмісна зона різко виступає в просвіт судини, через що останній перетворюється у плазматичний. Окрім того відмічається адгезія еритроцитів до люменальної плазмолемі ендотеліоцитів.

Досліджуючи зміни з боку суспендоцитів ми виявили зменшення їхньої площі до 121,58±35,69 мкм<sup>2</sup> (контроль – 169,70±46,36 мкм<sup>2</sup>, p<0,05) та площі ядер до 52,88±17,68 мкм<sup>2</sup> (контроль – 65,67±15,77 мкм<sup>2</sup>, p<0,05), при цьому ядерно-цитоплазматичний індекс їх вірогідно не змінюється і становить 0,83±0,32 (контроль –

0,72±0,31 мкм<sup>2</sup>, p>0,05). На напівтонких зрізах, забарвлених метиленовим синім, як і в контрольній групі тварин, бокові контакти суспендоцитів поділяють сперматогенний епітелій звивистих сім'яних трубочок на два поверхи (компартименти). Базальний компартмент розташовується між базальною мембраною сім'яних звивистих трубочок та місцем контакту між сусідніми суспендоцитами і заповнюється сперматогоніями і сперматоцитами I-го порядку на стадії прелептотени. Другий компартмент знаходиться вище місця цього контакту і сягає просвіту трубочок. Він містить сперматоцити II-го порядку, сперматиди і сперматозоїди. На ультраструктурному рівні в суспендоцитах відмічаються дезорганізація та руйнування крист в окремих мітохондріях.

На 70-у добу після моделювання СЦД рівень глюкози зростає до 20,84±0,37 ммоль/л (контроль 4,56±0,38 ммоль/л, p<0,05), HbA1c – до 11,05±0,35 % (контроль 2,51±0,27 %, p<0,05), що вказує на розвиток декомпенсованого СЦД. Ці показники достовірно збільшуються порівняно з

попереднім терміном спостереження (у всіх випадках  $p < 0,05$ ).

На 70-у добу перебігу СЦД у судинах гемомікроциркуляторного русла спостерігаються виражені гемореологічні порушення: еритроцитарні складжі, адгезія тромбоцитів і еритроцитів

до стінки ендотеліоцитів, мікро- і макроклазмотоз. В артеріолах внутрішня еластична мембрана втрачає свою звивистість і набуває нерівномірної товщини внаслідок її плазматичного просякання. Просвіти капілярів і венул заповнені еритроцитарними складжами (рис. 2 а).

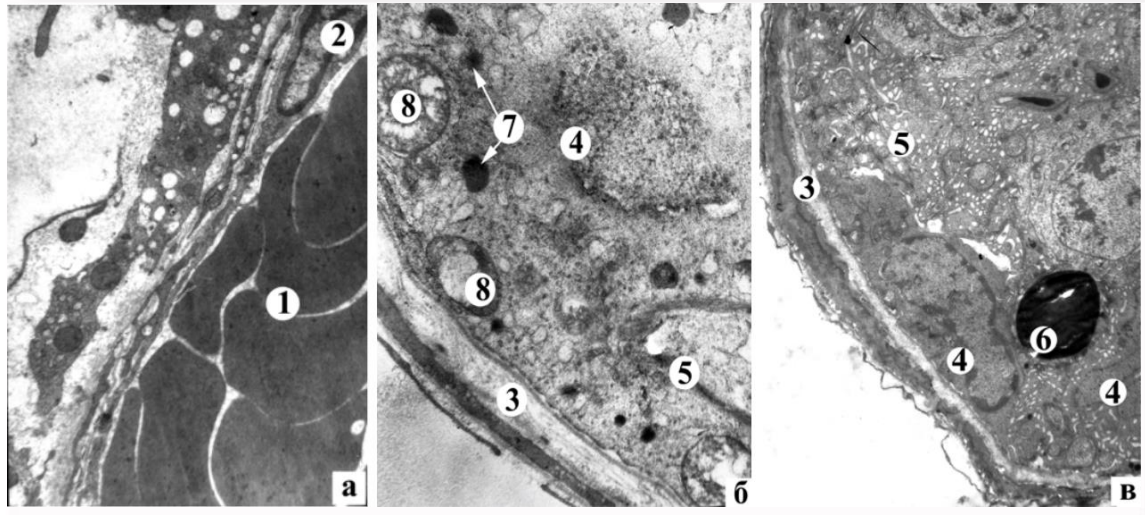


Рис. 2. Ультраструктурні зміни в яєчках статевозрілих щурів на 70-у добу перебігу експериментального стрептозотозинного цукрового діабету. Електронні мікрофотографії. А -  $\times 6400$ . Б -  $\times 3200$ . В -  $\times 8000$ . Позначення: 1 – еритроцитарні складжі у просвіті венули, 2 – ядро ендотеліоцита, 3 – базальна мембрана звивистої сім'яної трубочки, 4 – ядро сусультоцита, 5 – агранулярна ендоплазматична сітка, 6 – ліпідна крапля, 7 – лізосоми, 8 – мітохондрії.

За даними морфометричного аналізу на 70-у добу площа артеріол та їхньої стінки вірогідно збільшуються порівняно з контрольними показниками до  $786,34 \pm 84,59 \text{ мкм}^2$  (контроль –  $678,14 \pm 51,32 \text{ мкм}^2$ ,  $p < 0,05$ ) та  $671,99 \pm 41,32 \text{ мкм}^2$  (контроль –  $508,36 \pm 45,36 \text{ мкм}^2$ ,  $p < 0,05$ ), натомість площа їхнього просвіту вірогідно зменшується до  $114,35 \pm 24,13 \text{ мкм}^2$  (контроль –  $169,78 \text{ мкм}^2$ ,  $p < 0,05$ ), що призводить до зростання ІВ до  $532,36 \pm 49,27\%$  (контроль –  $299,42 \pm 21,56\%$ ,  $p < 0,05$ ).

У капілярах відмічається збільшення площі їхньої стінки до  $81,34 \pm 20,13 \text{ мкм}^2$  (контроль –  $60,02 \pm 10,07 \text{ мкм}^2$ ,  $p < 0,05$ ) при зменшенні площі їхнього просвіту до  $30,13 \pm 8,21 \text{ мкм}^2$  (контроль –  $44,25 \pm 8,36 \text{ мкм}^2$ ,  $p < 0,05$ ) при незмінній загальній площі  $111,26 \pm 21,07 \text{ мкм}^2$  (контроль –  $104,27 \pm 13,07 \text{ мкм}^2$ ,  $p > 0,05$ ). Такі зміни призводять до зростання ІВ до  $266,64 \pm 13,25\%$  (контроль –  $135,64 \pm 18,47\%$ ,  $p < 0,05$ ), що вказує на зменшення їхньої пропускної здатності.

При морфометричному аналізі емнісної ланки гемомікроциркуляторного русла на 70-у добу перебігу СЦД, порівняно з показниками попереднього терміну спостереження та контролю, виявляється вірогідне збільшення їх площі, площі їхньої стінки і просвіту відповідно до  $1146,17 \pm 53,75 \text{ мкм}^2$ ,  $359,34 \pm 41,13 \text{ мкм}^2$ ,  $786,53 \pm 30,07 \text{ мкм}^2$  (у всіх випадках,  $p < 0,05$ ).

При дослідженні мікрогемосудин яєчок на

ультраструктурному рівні, насамперед, звертають на себе увагу, еритроцитарні складжі у вигляді монетних стовпчиків, адгезія еритроцитів і тромбоцитів до люменальної поверхні ендотеліоцитів, інколи мікротромби в просвіті венул (рис. 2а). В цитоплазмі ендотеліоцитів усіх мікрогемосудин виявляються дрібні і крупні вакуолі, поодинокі піноцитозні пухирці та мультівезикулярні тільця. Їхня люменальна поверхня має нерівні контури й утворює різної величини вип'ячування та інвагінації в просвіт мікросудини, що нерідко завершуються мікро – та макроклазмотозом. В одних ендотеліоцитах відмічається каріопікноз, в інших – каріолізис, в третіх каріоплазма має помірну електронну щільність.

Міоцити артеріол мають видовжену форму з підвищеною електронною щільністю та містять середнього розміру вакуолі. У цитоплазмі цих клітин мембранні органи частково зруйновані, є дрібні вакуолі. Внутрішня еластична мембрана втрачає свою звивистість, місцями потовщується та має різну осмієфільність.

У капілярах базальна мембрана значно потовщена, а в її розшаруваннях містяться цитоплазматичні відростки періцитів. В окремих капілярах відмічається проліферація базальної мембрани у вигляді окремих пластин, що є одним із маркерів діабетичної капіляропатії. В останніх відмічається каріопікноз, розширення

цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, деструктуризація та частковий лізис крист мітохондрій. Перикапілярні простори розширені за рахунок плазматичного просякання та заповнені колагеновими волокнами, активними фібробластами, мастоцитами на різних стадіях дегрануляції. У цілому такі зміни капілярів у перикапілярних просторах з потовщенням базальної мембрани звивистих сім'яних каналців вказують на порушення гематотестикулярного бар'єра.

У венулах ендотеліоцити занають деструктивних змін за типом вакуольної дистрофії. Стінка їх потовщена за рахунок плазматичного просякнення та розростання пухкої сполучної тканини.

Вище описані зміни у судинах гемомікроциркуляторного русла яєчок вказують на наявність діабетичної мікроангіопатії. Гемореологічні порушення є відповіддю на гіперглікемію та високі рівні глікозильованого гемоглобіну. Вважається, що ініціюючим фактором ураження ендотелію при ЦД є процес глікозування гемоглобіну, внаслідок чого еритроцити змінюють свій поверхневий S-заряд. Це призводить до істинного капілярного стазу, сладжу та аглютинації еритроцитів, а надалі – до мікротромбозу, який створює місцеву циркуляторну та гемічну гіпоксію і активує каскад молекулярних механізмів ушкодження клітинних мембран [16, 17]. Додатковими факторами пошкодження мембран ендотеліальних клітин вважають кетоацидоз та глікозування N-кінців трансмембранних протеїнів, що призводить до зниження синтезу ними вазодилаторів (оксиду азоту і простагліциклінів). Виникаючий при цьому спазм артеріол поглиблює гіпоксію і відповідно вільно радикальне пошкодження клітинних мембран. Важливим фактором ураження ендотелію при ЦД є сорбітоловий шлях метаболізму глюкози, який пов'язаний з активацією альдоредуктази з подальшим накопиченням сорбітолу в ендотеліальних клітинах, що призводить до осмотичного набряку та руйнування останніх [9, 16, 17].

На 70-у добу СЦД відмічаються зменшення кількості суспендоцитів на  $0,01 \text{ мм}^2$  паренхіми яєчка 1,8 раза, порівняно з контрольними показниками, збільшується площа їхнього профілю в 2,2 раза (у всіх випадках  $p < 0,05$ ). При цьому площі їхніх ядер вірогідно не змінюються, що призводить до збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ). Такі морфометричні зміни суспендоцитів зумовлені розвитком в них вакуольної і гідропічної дистрофій, які на ультраструктурному рівні проявляються: каріолізисом, руйнуванням крист мітохондрій та перетворенням їх у вакуолі; розширенням цистерн гладкої енд-

плазматичної сітки; збільшенням чисельності первинних і вторинних лізосом; появою дрібних і крупних вакуоль у цитоплазмі (рис. 2б). Відмічається руйнування щільних контактів між сусідніми клітинами. В інших суспендоцитах спостерігається каріорексис, гіперплазія гладкої ендоплазматичної сітки, крупні ліпідні краплі у цитоплазмі (рис. 2в). Такі зміни суспендоцитів на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії призводять до порушення гематотестикулярного бар'єру та до дистрофічних змін в сперматогенному епітелії яєчка.

#### **Підсумок**

У ранні терміни розвитку СЦД (28-а доба) на тлі гіперглікемії в гемомікроциркуляторному руслі яєчок відмічається спазм судин приносної ланки, що підтверджується: зменшенням площі просвіту артеріол та зростанням їхнього ІВ.

На 70-у добу перебігу СЦД на тлі підвищеного рівня глюкози і глікозильованого гемоглобіну в ланках гемомікроциркуляторного русла яєчка відмічаються морфологічні ознаки діабетичної мікроангіопатії, що проявляються: гемореологічними порушеннями в мікрогемосудинах (еритроцитарні сладжі, адгезія еритроцитів і тромбоцитів, мікроклазматоз), зменшенням пропускної здатності артеріол і капілярів (зростання ІВ в них відповідно в 1,2 та 1,9 раза), явищами мікроклазматозу, потовщенням і проліферацією базальної мембрани капілярів. Діабетична мікроангіопатія призводить до змін у суспендоцитах за типом вакуольної, гідропічної дистрофій, а також явищ апоптозу, що підтверджується даними гісто-ультраструктурних досліджень. Зміни суспендоцитів на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії призводять до порушення гематотестикулярного бар'єра та до дистрофічних змін в сперматогенному епітелії яєчка.

#### **Перспективи подальших досліджень**

Перспективними є дослідження морфофункціональних змін у яєчках при застосуванні різних антидіабетичних середників, що послужить теоретичним підґрунтям для удосконалення існуючих та пошуку нових методів лікування і профілактики ЦД та його ускладнень таких як діабетичні мікроангіопатії та тестикулопатії.

#### **Інформація про конфлікт інтересів**

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

#### **Джерела фінансування**

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Вікові особливості патоморфогенезу деяких органів нейроендокринної, серцево-судинної, травної та дихальної систем при цукровому діабеті» (номер державної реєстрації 0116U003598).

## Літературні джерела References

1. Chudhary D, Cleveland DA, Agdere L, Graetz R, Etienne D. Does the Use of Diabetes Electronic Medical Record Template Lead to Improvement of Screening for Complications of Type 1 Diabetes Mellitus in the Pediatric Population. *Pediatrics*. 2018; 141(1): 122–8.
2. Li Y, Zeng KW, Wang XM. Cerebral microangiopathy of diabetes. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2017; 42(12): 2247–53.
3. Zhurakivska OYa, Mykulets TI, Dutchak UM, Klypych YaI, Miskiv VA, Hrechyn AB, Klypych OO. [Structural changes of endocrine system of myocardium during the streptozotocin diabetes mellitus]. *World of medicine and biology*. 2018; 1(63): 126–130. Ukrainian.
4. Zelinska NB. [Statistics of diabetes mellitus among children in Ukraine (analysis and forecast)]. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology*. 2015; 3(4): 8–14. Ukrainian.
5. Savytskyi IV, Sarakhan VM, Kuzmenko IYa, Yakymchuk NV. [Experimental study of diabetes mellitus: features of modeling techniques]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2017; 6(8): 41–5. Ukrainian.
6. Yang X, Huo F, Liu B, Liu J, Chen T, Li J, Zhu Z, Lv B. Crocin Inhibits Oxidative Stress and Pro-inflammatory Response of Microglial Cells Associated with Diabetic Retinopathy Through the Activation of PI3K/Akt Signaling Pathway. *J Mol Neurosci*. 2017 Apr; 61(4): 581–589. doi: 10.1007/s12031-017-0899-8.
7. Amaral S, Oliveira PJ, Ramalho-Santos J. Diabetes and the impairment of reproductive function: possible role of mitochondria and reactive oxygen species. *Curr Diabetes*. 2008; 4:46–54.
8. Ullah A, Khan A, Khan I. Diabetes mellitus and oxidative stress – A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016; 24:547–53.
9. Kanter M, Aktas C, Erboga M. Protective effects of quercetin against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat testis. *Food Chem Toxicol*. 2012; 50:719–25.
10. Agarwal A, Viek G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health*. 2014; 32:1–17.
11. Baccetti B, la Marca A, Piomboni P, Capitani S, Bruni E, Petraglia F, De Leo V. Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. *Hum Reprod*. 2002; 10:2673–7.
12. Mangoli E, Talebi RA, Anvari M, Pourtezar M. Effect of experimentally-induced diabetes on sperm parameters and chromatin quality in mice. *Iran J Reprod Med*. 2013; 11:53–60.
13. Shavryn VA, Avramenko YuN. [Comparative morphometry of cerebral microvessels in atherosclerotic and diabetic encephalopathy]. *Morphologia*. 2017;11(1): 58–61. Russian.
14. Cherkasova OP., Kuznetsova NV, Palchykova NA, Soliatytskaia VH. [The activity of the adrenocortical system in experimental diabetes in rats. Diabetes mellitus]. 2011; 2: 37–40. Russian.
15. Zhurakivska OYa, Zhurakivskyi VM, Miskiv VA, Dutchak UM, Kulynych HB, Tkachuk YuL. [Morphofunctional changes of adrenal glands in early stages of streptozotocin diabetes mellitus]. *Clinical Anatomy and Operative Surgery*. 2019; 2(18): 82–88. Ukrainian.
16. Borovkova OS, Iftodii AH. [The question of the pathogenesis of diabetic angiopathy]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 2006; 10(2):132–135. Ukrainian.
17. Efymov A, Zueva N, Skrobonskaia N. [Diabetic angiopathies: etiology and pathogenesis]. *Liky*. 2004;11:36–38. Russian.

**Кондрат І-А.В., Жураківська О.Я. Вікові особливості морфологічних змін гематотестикулярного бар'єру яєчок при експериментальному цукровому діабеті.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Цукровий діабет є гострою медико-соціальною проблемою усіх країн світу внаслідок постійного зростання частоти захворювання, тяжких ускладнень, втрати працездатності та високої летальності. Гіперглікемія призводить до окислювального стресу та посилення процесів утворення активних форм кисню, які в свою чергу роблять значний внесок у розвиток чоловічого безпліддя. **Мета.** Тому метою нашого дослідження було встановити морфологічні зміни в судинах гемомікроциркуляторного русла та суспензіях яєчок статевозрілих щурів при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті (СЦД). **Методи.** Матеріалом для дослідження слугували яєчка 20-ти статевозрілих 6-місячних щурів-самців. СЦД у тварин експериментальної групи моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозоточину (розчиненого в 0,1 М цитратному буферному розчині з рН 4,5) в дозі 6 мг на 100 г маси. Контрольній групі тварин вводили внутрішньоочеревинно в еквівалентній дозі 0,1 М цитратний буфер. Використали гістологічний, електронномікроскопічний, біохімічний, морфометричний та статистичний методи дослідження. **Результати.** Встановлено, що у ранні терміни розвитку СЦД (28-а доба) на тлі гіперглікемії в гемомікроциркуляторному руслі яєчок відмічається спазм судин приносячої ланки, що підтверджується: зменшенням площі просвіту артеріол та

зростанням їхнього індексу Вогенворта. На 70-у добу перебігу СЦД на тлі підвищеного рівня глюкози і глікозилизованого гемоглобіну в ланках гемомікроциркуляторного русла яєчка відмічаються ознаки діабетичної мікроангіопатії, що проявляються: гемореологічними порушеннями в мікрогемосудинах (еритроцитарні складжі, адгезія еритроцитів і тромбоцитів, мікроклазматоз), зменшенням пропускної здатності артеріол і капілярів (зростання індексу Вогенворта в них відповідно в 1,8 та 1,9 раза), явищами мікроклазматозу, потовщенням і проліферацією базальної мембрани капілярів. На тлі діабетичної мікроангіопатії відмічається зменшення кількості суспендоцитів на 0,01 мм<sup>2</sup> паренхіми яєчка в 1,8 раза, порівняно з контрольними показниками, збільшується площа їхнього профілю в 2,2 раза (у всіх випадках  $p < 0,05$ ). При цьому площі їхніх ядер вірогідно не змінюються, що призводить до збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ). Такі морфометричні зміни суспендоцитів зумовлені розвитком в них вакуольної, гідропічної дистрофії, а також апоптозом, що підтверджується даними гісто-ультраструктурних досліджень. Зміни суспендоцитів на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії призводять до порушення гематотестикулярного бар'єра та до дистрофічних змін в сперматогенному епітелії яєчка. **Підсумок.** Таким чином, на 70-у добу перебігу СЦД в гемомікроциркуляторному руслі яєчка спостерігається розвиток діабетичної мікроангіопатії, яка призводить до порушення гематотестикулярного бар'єра, а як наслідок, до порушення сперматогенезу.

**Ключові слова:** яєчко, гемомікроциркуляторне русло, стрептозотоциновий цукровий діабет.

**Кондрат И-А.В., Жураковская О.Я. Возрастные особенности морфологические изменения гематотестикулярного барьером яичек при экспериментальным сахарным диабетом.**

**РЕФЕРАТ. Актуальность.** Сахарный диабет является острой медико-социальной проблемой всех стран мира вследствие постоянного роста частоты заболевания, тяжелых осложнений, потери трудоспособности и высокой летальности. Гипергликемия приводит к окислительному стрессу и усилению процессов образования активных форм кислорода, которые в свою очередь делают значительный вклад в развитие мужского бесплодия. **Цель.** Поэтому целью нашего исследования было установить морфологические изменения в сосудах гемомікроциркуляторного русла и суспендоцитах яичек половозрелых крыс при экспериментальном стрептозотоциновом сахарном диабете (ССД). **Методы.** Материалом для исследования были яичка 20-ти половозрелых 6-месячных крыс-самцов. ССД у животных экспериментальной группы моделировали однократным внутрибрюшинным введением стрептозотоцина (растворенного в 0,1 М цитратном буферном растворе с рН 4,5) в дозе 6 мг 100 г массы. Контрольной группе животных вводили внутрибрюшинно в эквивалентной дозе 0,1 М цитратный буфер. Использовали гистологический, электронномикроскопический, биохимический, морфометрических и статистический методы исследования. **Результаты.** Установлено, что в ранние сроки развития ССД (28-е сутки) на фоне гипергликемии в гемомікроциркуляторном русле яичек наблюдается спазм сосудов приносящего звена, что подтверждается уменьшением площади просвета артериол и ростом индекса Вогенворта. На 70-е сутки течения ССД на фоне повышенного уровня глюкозы и гликозилизованного гемоглобина в звеньях гемомікроциркуляторного русла яичка отмечаются признаки диабетической микроангіопатии, проявляющиеся: гемореологическими нарушениями в микрогемососудах (эритроцитарные складжі, адгезия эритроцитов и тромбоцитов, микроклазматоз), уменьшением пропускной способности артериол и капилляров (рост индекса Вогенворта в них соответственно в 1,8 и 1,9 раза), микроклазматозом, утолщением и пролиферацией базальной мембрани капилляров. На фоне диабетической микроангіопатии отмечается уменьшение количества суспендоцитів на 0,01 мм<sup>2</sup> паренхимы яичка в 1,8 раза по сравнению с контрольными показателями, увеличивается площадь их профиля в 2,2 раза (во всех случаях  $p < 0,05$ ). При этом размеры их ядер достоверно не изменяются, что приводит к увеличению ядерно-цитоплазматического соотношения в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ). Такие морфометрические изменения суспендоцитів обусловлены развитием в них вакуольной гидропической дистрофии, а также апоптозом, что подтверждается данными гисто-ультраструктурных исследований. Изменения суспендоцитів на фоне развития диабетической микроангіопатии приводят к нарушению гематотестикулярного барьера и к дистрофическим изменениям в сперматогенном эпителии яичка. **Заключение.** Таким образом, на 70-е сутки течения ССД в гемомікроциркуляторного русла яичка наблюдается развитие диабетической микроангіопатии, которая приводит к нарушению гематотестикулярного барьера, а как следствие, к нарушению сперматогенеза.

**Ключевые слова:** яичко, гемомікроциркуляторное русло, стрептозотоциновий сахарный диабет.