УДК: 612:616-089.843:591.147

Коррекция нарушений полового поведения самцов крыс при экспериментальном гипогонадизме, вызванном введением хлорида кадмия, путем гормонотерапии и трансплантации суспензии интерстициальных клеток

А.В.Пахомов

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (Харьков, Украина)
saha3733007@rambler.ru

На модели экспериментального токсического гипогонадизма, вызванного введением хлорида кадмия (ХК), изучено изменение половой активности животных после трансплантации суспензии интерстициальных клеток (СКИ) и гормонотерапии препаратом хорионического гонадотропина (ХГ). Показано, что СКИ в сочетании с экзогенным ХГ, может способствовать ускорению восстановления половой активности после воздействия гонадотоксических факторов, что проявляется главным образом в активации процептивного поведения, а также увеличении показателей компонентов полового процесса – садок, интромиссий и эякуляций. Совместное использование трансплантации СКИ и гормонотерапии, для компенсации состояний вызванных токсическим повреждением тестисов, позволяет в несколько раз снижать дозу экзогенного ХГ.

Ключевые слова: *трансплантация тестисов, клетки Лейдига, половое поведение, гипогонадизм, заместительная терапия, хлорид кадмия*.

Корекція порушень статевої поведінки самців щурів при експериментальному гіпогонадизмі, викликаних введенням хлориду кадмію, шляхом гормонотерапії і трансплантації суспензії інтерстиціальних клітин

О.В.Пахомов

На моделі експериментального токсичного гіпогонадизму, викликаного введенням хлориду кадмію (ХК), вивчена зміна статевої активності тварин після трансплантації суспензії інтерстиціальних клітин (СКІ) і гормонотерапії препаратом хоріонічного гонадотропіну (ХГ). Показано, що СКІ при сумісному використанні з екзогенним ХГ, може сприяти прискоренню відновлення статевої активності після дії гонадотоксичних факторів, що проявляється головним чином в активації процептивної поведінки, а також збільшенні значень компонентів статевого процесу – садок, інтромісій і еякуляцій. Спільне використання трансплантації СКІ і гормонотерапії для компенсації станів, викликаних токсичним пошкодженням тестисів, дозволяє знижувати дозу ХГ в кілька разів.

Ключові слова: *трансплантація тестисів, клітини Лейдига, статева поведінка, гіпогонадизм, замісна терапія, хлорид кадмію.*

Correction of reproductive behavior malfunctions of male rats with experimental hypogonadism affected by cadmium chloride intoxication by means of hormonotherapy and transplantation of interstitial cells suspension

O.V.Pakhomov

Changes in reproductive behavior of animals after transplantation of interstitial cell suspension (ICS) and hormonotherapy with chorionic gonadotropine (hCG) have been studied using model of experimental toxic hypogonadism, affected by injection of cadmium chloride (CC). It has been shown that ISC combined with exogenous hCG can promote increase in reproductive activity reparing after gonadotoxic factors impact. It can be evidenced mostly through the activation of proceptory behavior as well as through the increase in the components of reproductive process – mountings, intromissions and ejaculations**.** Combined use of ICS transplantations and hormone therapy makes it possible to reduce significantly the dosage of exogenous hCG to compensate states resulting from the toxic injury of gonads.

Key words: *transplantation of testes, Leydig cells, hypogonadism, sexual behavior, replacement therapy, cadmium chloride.*

© О.В.Пахомов, 2013
© O.V.Pakhomov, 2013

Введение

Расстройство половой функции у мужчин является одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем XXI столетия (Івахненко та ін., 2010; Хайбулина и др., 2004). Рост этой патологии, наряду с пороками развития, обусловлен экзогенной интоксикацией организма, которая вызвана неблагоприятной экологической обстановкой и вредными факторами производства.

Среди антропогенных факторов наибольшее негативное влияние на репродуктивную функцию мужчин оказывают соли тяжелых металлов. Одним из опасных химических соединений, обладающих специфическим гонадотоксическим действием, является хлорид кадмия (ХК).

В настоящее время детально изучены механизмы повреждающего действия соединений кадмия на половую функцию экспериментальных животных. Считают, что ХК вызывает как изменение непосредственно структуры мужских половых желез, так и нарушение нейроэндокринной регуляции стероидогенеза (Hew et al., 1993; Sakr et al., 2013; Spiazzi et al., 2013). Однако данные о влиянии ХК на половое поведение животных отсутствуют. Учитывая важную роль полового поведения в реализации репродуктивной функции, актуальным является его исследование у самцов крыс с экспериментальным гипогонадизмом, вызванным введением ХК, а также поиск способов коррекции полученных изменений.

Доказано, что в регуляции сексуального поведения мужчин и самцов большинства видов млекопитающих основная роль принадлежит андрогенам (Гладкова, 1998). В этой связи, представляет интерес исследовать возможность коррекции полового поведения самцов крыс, применяя заместительную гормональную терапию и трансплантацию интерстициальных клеток. Установлено, что эти методы эффективно восстанавливают уровень тестостерона (Abadilla, Dobs, 2012; Tai et al., 1989, 1994; Kuopio et al., 1989) и в связи с этим, предположительно, будут оказывать стимулирующее действие на половую активность животных.

Цель данной работы – исследовать особенности полового поведения самцов крыс с экспериментальным гипогонадизмом, вызванным хлоридом кадмия, а также после введения хорионического гонадотропина (ХГ) как раздельно, так и в комбинации с аллотрансплантацией суспензии клеток интерстиция (СКИ).

Материалы и методы исследования

Экспериментальные животные

Работа выполнена на 4,5–5-месячных беспородных белых самцах крысах, полученных из вивария ИПКиК НАН Украины. Животные содержались в стандартных клетках (по 6 особей в клетке). Эксперимент состоял из нескольких повторяющихся серий с периодом в 1 неделю, на протяжении 8 недель.

Для исследования было сформировано 6 групп животных по 12 особей в группе (табл. 1). Контролем являлись интактные животные. Все экспериментальные животные не имели полового опыта.

Таблица 1.

Группы экспериментальных животных

Г-1	Интактные животные
Г-2	Животные с гипогонадизмом
Г-3	Животные с гипогонадизмом, которым вводили ХГ в дозе 20 МЕ
Г-4	Животные с гипогонадизмом, которым вводили ХГ в дозе 5 МЕ
Г-5	Животные с гипогонадизмом и трансплантацией СКИ
Г-6	Животные с гипогонадизмом и трансплантацией СКИ в сочетании с ХГ в дозе 5 МЕ

По окончании исследования полового поведения всех крыс выводили из эксперимента путем мгновенной декапитации и проводили оценку токсического действия ХК на гонады самцов. Для этого определяли массы добавочных половых желез − предстательной железы и семенных пузырьков. Массы исследуемых органов приведены в пересчете на грамм веса животного.

Исследование полового поведения

Оценку параметров половой активности проводили в стандартном 15-минутном тесте, описанном в (Agmo, 1997). Тестируемый самец помещался в испытательную камеру (размером 50×35×25 см) за 5 минут до предъявления сексуально восприимчивой самки. Опыты проводили после

наступления темновой фазы дня при тусклом красном освещении. Рецептивность у предварительно кастрированных самок вызывали последовательным введением эстрадиолдипропионата (25 мг за 48 часов до опыта) и прогестерона (500 мкг за 5 часов до опыта). Компоненты половой активности регистрировали визуально в течение 15 минут. Измеряли латентные периоды и количество садок (ЛпС, КС), интромиссий (ЛпИ, КИ) и эякуляций (ЛпЭ, КЭ). Латентным периодом считали отрезок времени от момента, когда к самцу впускают самку, до первого проявления компонента половой активности (садки, интромиссии или эякуляции).

Получение СКИ

Получение СКИ проводили, как описано в (Gurina et al., 2011). После экстирпации тестисы освобождали от оболочек. Ткани измельчали и подвергали обработке коллагеназой и ДНК-азой на среде DMEM/F12 с 20 мМ Hepes (pH=7,2–7,4) при 32–34°C. Полученная общая суспензия подвергалась разделению в градиенте плотности сахарозы. После этого клетки из фракции плотностью 1,127–1,176 г/см^3 изымались, отмывались стерильной средой и использовались для аллотрансплантации.

Модель экспериментального токсического андрогендефицитного состояния у животных

Для получения животных с экспериментальным токсическим андрогендефицитным состоянием пользовались моделью описанной в (Hew et al., 1993). Водный раствор 0,1% хлорида кадмия интраперитонеально вводился животным из расчета 3 мг/кг веса животного.

Трансплантация СКИ животным с токсическим андрогендефицитным состоянием

Через месяц после введения хлорида кадмия животным была проведена интратестикулярная аллотрансплантация СКИ взрослых крыс. Клетки вводили в тестисы с помощью шприца с иглой диаметром 0,6 мм. Объем суспензии составил 0,3 мл с количеством клеток 1,5–2×10^7 кл. Донорами являлись 3–4-месячные крысы.

Стимулирующая терапия ХГ

Стимулирующую терапию половой функции проводили препаратом хорионического гонадотропина – «Хорагон». Доза ХГ составляла 5 и 20 МЕ внутримышечно один раз в неделю на протяжении всей длительности эксперимента.

Иммуносупрессивная терапия

Иммуносупрессивная терапия проводилась препаратом циклоспорина «Экворал» за 24 часа до трансплантации. Доза циклоспорина составляла 20 мг/кг/сутки перед трансплантацией и в течение первой недели после нее. В дальнейшем суточную дозу уменьшали до 10 мг/кг/сут. Перед началом введения циклоспорина содержимое капсул «Экворала» растворяли в неполярном растворителе (этаноле), а после этого в физиологическом растворе. Содержание этанола в растворе составляло менее 2%. Раствор циклоспорина объемом 1 мл вводили животному перорально с помощью катетера.

Статистический анализ

Результаты исследования сравнивали с данными контроля и статистически обрабатывали методом дисперсионного анализа ANOVA с помощью программы Origin 7.0. Данные в таблицах представлены как среднее ± стандартное отклонение, за исключением показателя КЭ, указывающего на количество животных в группе, у которых наблюдалась эякуляция во время проведения теста. Различия признавались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

Результаты поведенческих исследований интактных крыс-самцов (Г-1), не имеющих полового опыта, показали, что их половая активность увеличивалась по мере приобретения полового опыта. Начиная с 4-й недели, снижалась латентность элементов копуляторного цикла (ЛпС и ЛпИ), возрастало количество садок и интромиссий. На 8-й неделе исследования у самцов зарегистрирован полный половой процесс (садки, интромиссии, эякуляции) (табл. 2).

В результате токсического гипогонадизма, вызванного введением ХК, наблюдалось значительное нарушение полового поведения. На 1-й неделе у самцов Г-2 отмечено полное угнетение половой функции, о чем свидетельствует отсутствие интереса к противоположному полу. Начиная с 4-й недели, после введения ХК у животных Г-2 наблюдалось частичное восстановление половой активности, выражающееся в появлении садок и интромиссий. При этом латентные периоды данных показателей, по сравнению с контролем (Г-1), были весьма длительны (табл. 2). Дальнейшие исследования показали, что к 8-й неделе эксперимента сексуальная активность у животных Г-2 возрастала, это проявлялось в сокращении временных интервалов ЛпС и ЛпИ, а также увеличении

садок и интромиссий соответственно до 14,2±1,2 и 19,8±1,6. Однако уровень эякуляторной активности был низким (табл. 2).

По истечении 1-й недели эксперимента, после проведения гормонотерапии ХГ, трансплантации СКИ и трансплантацией СКИ в сочетании с ХГ восстановления полового поведения, у животных всех экспериментальных групп, не наблюдалось. Стимулирующий эффект половой активности, вызванный применением предложенных нами способов, выявлен только спустя 4 недели после интоксикации крыс ХК. В связи с этим количественные показатели полового поведения в группах Г-2-6 (табл. 2) представлены, начиная с 4-ой недели эксперимента.

У крыс-самцов Г-3, при использовании ХГ в дозе 20 МЕ, зарегистрирована позитивная динамика восстановления полового поведения. На 4-й неделе исследования у животных этой группы по сравнению с Г-2 отмечено достоверное увеличение количественных параметров полового поведения (КС, КИ) и снижение их временных характеристик (ЛпС, ЛпИ) (табл. 2). К 8-й неделе эксперимента у самцов Г-3 выявлено усиление половой активности, которое выражалось не только в увеличении показателей КС и КИ и снижении их латентных периодов, но и в активации эякуляторного компонента полового поведения, о чем свидетельствует рост КЭ и сокращение ЛпЭ (табл. 2). Так, КЭ у самцов Г-3 составляло 7, что в 3,5 раза превышает этот показатель у животных Г-2, а ЛпЭ в сравнении с Г-2 сократился в 1,2 раза.

Использование ХГ в дозе 5 МЕ достоверных изменений в структуре полового поведения крыс-самцов не вызывало. Показатели половой активности у животных Г-4, на протяжении всей длительности эксперимента, были сопоставимы с таковыми у самцов крыс Г-2 (табл. 2). Следует отметить, что только показатель КИ у самцов Г-4, на 8-й неделе исследования, достоверно превышал таковой у животных Г-2.

Таблица 2.

Показатели полового поведения у самцов крыс при интоксикации ХК и после проведения гормонотерапии ХГ, трансплантации СКИ и их комбинации

Группы	Время, нед.	ЛпС, с	КС	ЛпИ, с	КИ	ЛпЭ, с	КЭ в группе
1	1	2,1 ± 0,2	10,1 ± 1,0	10,5 ± 0,8	8,2 ± 0,4	-	0
	4	1,5 ± 0,2	12,2 ± 1,2	5,2 ± 0,2	15,3 ± 1,1	-	0
	8	1,3 ± 0,1	15,7 ± 1,3	2,1 ± 0,1	26,2 ± 1,8	470 ± 39	12
2	4	18,2 ± 3,2	13,6* ± 2,1	42,3 ± 3,4	12,2 ± 1,1	-	0
	8	2,3 ± 0,1	14,2* ± 1,2	39,3 ± 4,2	19,8 ± 1,6	360 ± 28	2
3	4	10,4 ± 1,1	17,8 ± 1,3	29,4 ± 1,7	15,7 ± 1,2	-	0
	8	1,2 ± 0,2	20,3 ± 2,3	18,6 ± 2,1	19,7** ± 1,8	300 ± 25	7
4	4	15,5# ± 1,5	11,4# ± 1,2	42,8# ± 3,1	13,4# ± 0,9	-	0
	8	2,3## ± 0,3	15,1## ± 2,1	39,9## ± 4,2	23,3 ± 0,8	360 ± 29	2
5	4	15,2& ± 1,8	13,2& ± 2,1	32,7 ± 2,9	12,1& ± 1,1	-	0
	8	1,1 ± 0,1	20,2 ± 2,2	18,3 ± 1,9	18,7&& ± 1,2	340 ± 18	4
6	4	15,4 ± 0,9^	13,3^ ± 2,1	24,4 ± 2,3	17,5 ± 1,3	-	0
	8	1,2 ± 0,1	17,1 ± 1,5	11,1 ± 0,8	21,1^^ ± 2,1	290 ± 19	8

*Примечания: 1. * – отличия не достоверны по сравнению с Г-1 (4, 8 нед.); 2. #, &, ^ – отличия не достоверны по сравнению Г-2 (4 нед.); 3. **,##,&&,^^ – отличия не достоверны по сравнению с Г-2 (8 нед.).*

Анализ элементов полового поведения у гипогонадных самцов после трансплантации СКИ (Г-5) и трансплантации СКИ в сочетании с ХГ в дозе 5 МЕ (Г-6) показал, что эти способы восполнения андрогенной недостаточности оказывают потенцирующий эффект на половую активность животных.

У крыс Г-5, на 4-й неделе эксперимента, показатели полового поведения − КС, КИ, КЭ, ЛпС, ЛпЭ достоверно не отличались от значений у животных Г-2. Лишь показатель ЛпИ у самцов Г-5 достоверно снизился до 32,7±2,9 против 39,3±4,2 с у самцов Г-2 (табл. 2). На 8-й неделе исследования, после трансплантации СКИ, у животных Г-5 зарегистрировано восстановление полового поведения, выражающееся в увеличении КС, сокращении ЛпС и ЛпИ, а также усилении эякуляторного компонента (табл. 2). В этот период эякуляции зарегистрированы у 4 самцов. Следует отметить, что показатель КИ у самцов Г-5 находился на уровне значений, полученных у животных Г-2.

У животных Г-6, на 4-й неделе исследования, после сочетанного применения трансплантации СКИ и ХГ в дозе 5 МЕ, существенной активации полового поведения не зарегистрировано. В этот период у крыс Г-6, по сравнению с Г-2, отмечено достоверное снижение показателей ЛпС и КС, но по показателям КИ, ЛпИ и КЭ, ЛпЭ достоверных отличий не выявлено (табл. 2). На 8-й неделе эксперимента у крыс-самцов Г-6 зарегистрировано значительное усиление половой активности, о чем свидетельствует рост всех компонентов полового поведения и снижение их латентных периодов. Так, количество эякуляций у животных возросло до 8, а ЛпЭ составлял 290±19 с.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что трансплантация СКИ в комбинации с ХГ в дозе 5 МЕ оказывала более интенсивный стимулирующий эффект на половое поведение крыс-самцов с экспериментальным гипогонадизмом, вызванным введением ХК, чем применение только монотерапии в виде лечения ХГ или трансплантации СКИ.

В следующей серии экспериментов проведена оценка массы добавочных половых желез у крыс, подвергшихся интоксикации ХК. Через неделю после интоксикации, при вскрытии, у всех экспериментальных животных (Г-2-6) наблюдалось увеличение размеров тестисов, обусловленное острым воспалением, опуханием и некрозом ткани. У исследованных самцов зарегистрировано существенное уменьшение массы добавочных половых желез – предстательной железы и семенных пузырьков (рис). Кроме того, у животных выявлено закругление краев и увеличение размера печени, а также селезенки.

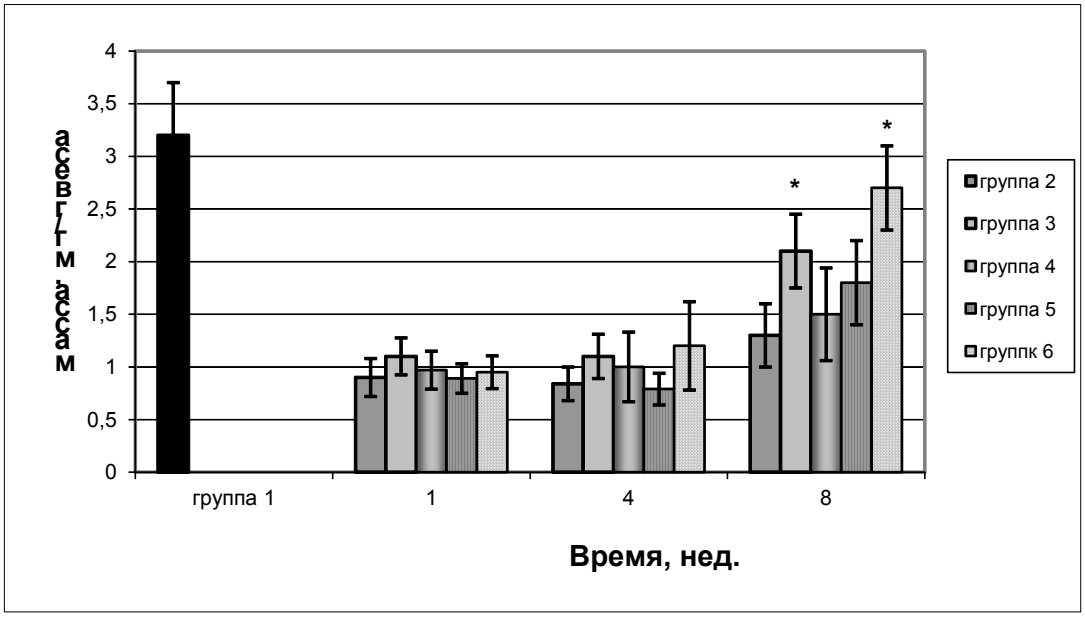

Рис. 1. Изменение массы добавочных половых желез у самцов крыс при интоксикации ХК и после проведения гормонотерапии ХГ, трансплантации СКИ и их комбинации

*Примечание: * – p≤0,05 отличия достоверны по сравнению с Г-2.*

Спустя 4 недели после интоксикации, при вскрытии, у животных Г-2 восстановления массы добавочных половых желез не наблюдалось. Она была сравнима с таковой у самцов на 1-ой неделе эксперимента (рис. 1). На 8-й неделе исследования, у животных Г-2, отмечена тенденция к восстановлению массы добавочных желез. Так, масса добавочных половых желез в этот период достигала 1,3±0,44 мг/г веса животного (рис. 1). У крыс-самцов, получавших ХГ в дозе 20 МЕ (Г-3), масса добавочных половых желез на 1-й и 4-й неделях исследования, сравнительно с животными Г-2, была несколько выше (рис. 1). К 8-й неделе эксперимента масса этих органов, в сравнении с Г-2, достоверно возрастала в 1,6 раза. Масса добавочных половых желез у животных, получавших ХГ в дозе 5 МЕ (Г-4) или трансплантацию СКИ (Г-5), на протяжении всей длительности эксперимента (от 1 к 8 неделе), по сравнению с Г-2, достоверно не изменялась (рис. 1). На 4-й неделе эксперимента у крыс-самцов Г-6 наблюдалась тенденция положительного влияния сочетанного использования трансплантации СКИ и ХГ на восстановление массы добавочных половых желез (рис. 1). К 8-й неделе

исследования масса добавочных половых желез у животных достоверно возрастала и составляла 2,7±0,4 мг/г веса животного, что в 2 раза превышает данный показатель у самцов Г-2.

Обсуждение

ХК относят к числу специфических репродуктивных токсикантов, который оказывает эмбриотоксическое и гонадотоксическое действие (Spiazzi et al., 2013). В опытах на животных установлено, что токсическое действие ХК на гонады обусловлено, прежде всего, повреждением целостности гематотестикулярного барьера, как непосредственно, через нарушение плотных клеточных контактов клеток Сертоли, так и опосредовано, через изменение стероидогенеза (Sakr et al., 2013). Как показано в работах (Hew et al., 1993), повреждение клеток Сертоли вызвано нарушением в них течения ряда биохимических процессов: активности ферментных систем, фосфорно-кальциевого обмена, изменения метаболизма некоторых микроэлементов и увеличения свободнорадикальных процессов.

Введение самцам крыс ХК в дозе 3 мг/кг приводило к острой интоксикации организма, сопровождающейся повреждением внутренних органов. Так, при вскрытии у животных выявлено наличие значительного количества спаек в брюшной полости, увеличение размеров селезенки и печени. При этом края печени были закруглены характерным для острой интоксикации образом. Кроме того, зарегистрировано поражение герминативного эпителия и уменьшение массы добавочных половых желез – предстательной железы и семенных пузырьков. Полученные данные подтверждают гонадотоксическое действие ХК в условиях проведенного эксперимента.

Восстановление половой активности и тенденция к уменьшению процессов патологической трансформации добавочных половых желез у животных (Г-2-6), вызванных введением ХК, наблюдались с 4-ой недели эксперимента. Вероятно, что по истечении этого времени прекращается острое гонадотоксическое действие ХК и начинается репарационный процесс компонентов, участвующих в реализации половой функции. Скорость и эффективность этого процесса мы пытались увеличить с помощью гормонотерапии ХГ, трансплантации СКИ и их комбинированного применения.

Использование ХГ (20 МЕ), в качестве заместительной терапии, приводило к активации полового поведения у животных (Г-3). Возможно, что этот эффект обусловлен увеличением продукции андрогенов в организме крыс, о чем свидетельствует прирост массы добавочных половых желез. В работе (Пахомов и др., 2007) показано, что восстановление массы добавочных половых желез, после поражения ХК, зависело от андрогенной насыщенности организма. В связи с этим, изменение массы этих органов в сторону уменьшения или увеличения может свидетельствовать, соответственно, о нарушении или восстановлении выработки андрогенов в организме. По-видимому, введение ХГ в дозе 5 МЕ существенного увеличения продукции андрогенов у самцов Г-4 не вызывало, так как прирост массы добавочных половых желез был незначительным. Этим можно объяснить более медленное восстановление половой активности у крыс-самцов Г-4 по сравнению с Г-1 и Г-3.

После трансплантации СКИ у животных Г-5 достоверное усиление половой активности, по сравнению с Г-2, отмечено только на 8-й неделе эксперимента. Наиболее выраженные изменения зарегистрированы по показателю КЭ, который увеличился в два раза. Кроме того, в этот период у животных наблюдалась более выраженная тенденция к увеличению массы добавочных половых желез. На 4-й неделе эксперимента положительного влияния трансплантации СКИ на увеличение массы этих органов зарегистрировано не было.

Сравнительный анализ показал, что введение самцам крыс ХГ в дозе 20 МЕ (Г-3) оказывало более выраженный стимулирующий эффект на их половое поведение, чем использование трансплантации СКИ.

Совместное использование трансплантации СКИ в комбинации с ХГ в дозе 5 МЕ оказывало наиболее значительный стимулирующий эффект на восстановление сексуальной активности у животных (Г-6). Характерным для этой группы самцов являлось наличие законченного полового процесса. При этом КС и КИ, непосредственно перед эякуляцией, существенно сократилось, что свидетельствует об улучшении качественной стороны полового процесса. Кроме того, только при сочетанном применении трансплантации СКИ и ХГ наблюдался наиболее существенный прирост массы добавочных половых желез, следовательно, и увеличение продукции андрогенов (рис). Вероятно, потенцирующий эффект половой активности препаратом ХГ при его комбинированном применении с трансплантацией СКИ обусловлен не только активизацией собственной эндокринной функции тестисов, но и стимуляцией аллогенных клеток Лейдига к синтезу андрогенов. Данное

предположение, о включении трансплантированных клеток в общую систему регуляции эндокринной активности организма, косвенно подтверждается тем, что использование низких доз ХГ способствовало увеличению показателей половой активности и массы добавочных половых желез только при совместном использовании с трансплантацией клеток интерстиция.

Выводы

1. Сочетанное использование трансплантации суспензии клеток интерстиция и хорионического гонадотропина приводит к наиболее эффективному и полноценному восстановлению компонентов полового поведения у крыс-самцов с токсическим гипогонадизмом, вызванным хлоридом кадмия, по сравнению с применением способов в виде монотерапии.

2. Комбинированное использование трансплантации суспензии клеток интерстиция с хорионическим гонадотропином позволяет в несколько раз снижать дозу экзогенного гормона для коррекции нарушений полового поведения, вызванного токсическим действием хлорида кадмия.

Список литературы

Гладкова А.И. Гормональная регуляция мужского сексуального поведения // Проблемы репродукции. – 1998. − №6. – С. 21–28. /Gladkova A.I. Gormonal'naya regulyatsiya muzhskogo seksual'nogo povedeniya // Problemy reproduktsii. – 1998. − №6. – S. 21–28./

Івахненко О.Л., Стрілець О.П., Кабачний Г.І. та ін. Чоловіче безпліддя. Сучасні підходи до лікування // Запорожский мед. журн. – 2010. – Т.12, №2. – С. 65–69. /Ivakhnenko O.L., Strilets' O.P., Kabachnyy G.I. ta in. Choloviche bezpliddya. Suchasni pidkhody do likuvannya // Zaporozhskij med. zhurn. – 2010. – T.12, №2. – S. 65–69./

Пахомов А.В., Легач Е.И., Божок Г.А. и др. Восстановление добавочных половых желез крыс после поражения хлоридом кадмия // Трансплантологія. – 2007.– Т.9, №1 – С. 212–214. /Pakhomov A.V., Legach Ye.I., Bozhok G.A. i dr. Vosstanovleniye dobavochnykh polovykh zhelez krys posle porazheniya khloridom kadmiya // Transplantologiya. – 2007.– T.9, №1 – S. 212–214./

Хайбулина Э.Т., Калинченко С.Ю., Ермачек Е.А. и др. Эректильная дисфункция. Роль дефицита половых гормонов у мужчин в патогенезе и лечении нарушений сексуальной функции // Нарушения сексуальной функции. – 2004. – Т.6, №7. – С. 24–30. /Khaybulina Ye.T., Kalinchenko S.Yu., Yermachek Ye.A. i dr. Erektil'naya disfunktsiya. Rol' defitsita polovykh gormonov u muzhchin v patogeneze i lechenii narusheniy seksual'noy funktsii // Narusheniya seksual'noy funktsii. – 2004. – T.6, №7. – S. 24–30./

Abadilla K. A., Dobs A.S. Topical testosterone supplementation for the treatment of male hypogonadism // Drugs. – 2012. – Vol.72, № 12. – P. 1591–603.

Agmo A. Male rat sexual behavior // Brain Res. Brain Res. Protoc. – 1997. – Vol.1, №2. – P. 203–209.

Gurina T.M., Pakhomov A.V., Kyryliuk A.L. et al. Development of a cryopreservation protocol for testicular interstitial cells with the account of temperature intervals for controlled cooling below -60°C // Cryobiology. – 2011. – Vol.62, №2. – P. 107–114.

Hew K.W., Heath G.L., Jiwa A.H. et al. Cadmium in vivo causes disruption of tight junction-associated microfilaments in rat Sertoli cells // Biol. Reprod. – 1993. – Vol.49, №4. – P. 840–849.

Kuopio T., Savouras P.O., Pelliniemi L.J. et al. Transplantation of newborn rat testis under the kidney capsule of adult host as a model to study the structure and function of Leydig cells // J. Androl. – 1989. – Vol.10, №5. – P. 335–345.

Sakr S.A., Nooh H.Z. Effect of Ocimum basilicum extract on cadmium-induced testicular histomorphometric and immunohistochemical alterations in albino rats // Anat. Cell Biol. – 2013. – Vol.46, №2. − P. 122–130.

Spiazzi C.C., Manfredini V., Barcellos da Silva F.E. et al. γ-Oryzanol protects against acute cadmium-induced oxidative damage in mice testes // Food Chem. Toxicol. – 2013. − Vol.55. − P. 526–532.

Tai J., Johnson H.W., Tze W.J. Successful transplantation of Leydig cells in castrated inbred rats // Transplantation. – 1989. – Vol.47, №6. – P. 1087–1089.

Tai J., Tze W.J., Johnson H.W. Cryopreservation of rat Leydig cells for in vitro and in vivo studies // Horm. Metab. Res. – 1994. – Vol.26, №3. – P. 145–147.

Представлено: Х.В.Михайленко / Presented by: Kh.V.Mikhaylenko
Рецензент: Н.Є.Волкова / Reviewer: N.Ye.Volkova
Подано до редакції / Received: 22.03.2013