

УДК 611.64–091+614.876

ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ТКАНИ СЕМЕННИКОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Узбеков Д.Е., ²Хоши М., ¹Чайжунусова Н.Ж., ¹Шабдарбаева Д.М., ¹Саякенов Н.Б.

¹Государственный медицинский университет, Семей, e-mail: Med.lib.53@mail.ru;

²НИИ радиационной биологии и медицины, Хиросима, e-mail: mhoshi@hiroshima-u.ac.jp

Расширяющиеся контакты человечества с ионизирующими излучениями ставят их в ряд наиболее активных экологических факторов, влияющих на половую систему, а также на потомство облученных родителей, не утративших способность к репродукции. Несмотря на многочисленные литературные данные свидетельствующие о неблагоприятном влиянии радиации на мужскую репродуктивную систему, в настоящее время возникает необходимость проведения сравнительной морфологической оценки половых желез лиц, подвергавшихся воздействию гамма- и нейтронного излучения. Изучение нарушений, возникающих в семенниках крыс под действием ионизирующих излучений, занимает одно из важнейших мест в радиобиологии, поскольку сперматогенный эпителий обладает способностью к непрерывному обновлению клеток, обладающих различной чувствительностью к радиации, и является удобной моделью для исследования радиационных эффектов и оценки их последствий, которые могут вызвать бесплодие и передаваться следующему поколению. Исследование характера структурных расстройств в тканях семенников при разных уровнях и типах радиационного воздействия позволит использовать результаты исследования для разработки диагностических критериев оценки влияния радиационного фактора.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, репродуктивная система, сперматогенный эпителий, сперматогенез, лучевые повреждения, инфертильность

HISTOMORPHOLOGICAL PROCESSES IN THE TESTICULAR TISSUE AT IONIZING RADIATION EXPOSURE (LITERATURE REVIEW)

¹Uzbekov D., ²Hoshi M., ¹Chaizhunusova N., ¹Shabdarbaeva D., ¹Sayakenov N.

¹The State Medical University, Semey, e-mail: Med.lib.53@mail.ru;

²Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima,
e-mail: mhoshi@hiroshima-u.ac.jp

The expanding contacts of humankind with ionizing radiation installs them abreast among the most active environmental factors affecting the sexual system, as well as the posterity of irradiated parents, have not lost the ability to reproduce. Despite numerous published data showing the adverse radiation effects on the male reproductive system, currently there is a need making comparative morphological assessment the gonads of persons exposed to gamma- and neutron radiation. The study disorders arising in rat testes under the influence of ionizing radiation takes one of the most important positions in radiobiology, since spermatogenic epithelium characterized by capable of continuous cellular renewal having different sensitivity to radiation, and it is a convenient model for examination of radiation effects and assessment the consequence of them which can cause infertility and transmitted to the next generation. The research of structural nature of disorders in the testicular tissue at different levels and types of radiation exposure allows to use findings for develop the diagnostic criteria assessing the effect of radiation factor.

Keywords: ionizing radiation, reproductive system, spermatogenic epithelium, spermatogenesis, radiation injury, infertility

Проблема влияния ионизирующего излучения на здоровье человека и животных, а также на потомство облученных родителей, не утративших способность к репродукции остается актуальным, поскольку человечество продолжает переживать тяжелую трагедию огромного количества жертв мирного населения из-за неоправданного применения атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки, а также последствия испытаний атомного оружия на полигонах различных стран [17]. Для понимания радиационных эффектов бомбардировки в японских городах, важно учитывать влияние остаточного излучения, состоящего из нейтронно-индуцированных радиоизотопов. Известно, что после взрыва люди вдыхали радиоактивную пыль, в составе которой содержались ⁶⁰Co

и ⁵⁶Mn, подвергаясь его воздействию, повлекших за собой формирование различных симптомов, связанных с острым радиационным эффектом [25]. По мнению ученых, в структуре радиационно-индуцированных патологий особое место принадлежит органам репродуктивной системы [34]. Подобно другим органам и системам организма, семенники обладают способностью к непрерывному обновлению клеток, однако повреждения, возникающие в семенниках при действии ионизирующего излучения приобретает все больший интерес патоморфологов [27]. Некоторые авторы рассматривают семенники и процесс сперматогенеза как универсальную биологическую тест-систему, позволяющую оценить воздействие различных видов излучения. В ходе

этих опытов отмечено, что показателем выраженности радиационного поражения организма могут служить изменения морфофункционального состояния органов репродуктивной системы [23, 28]. В связи с этим, изучение радиационного воздействия на мужскую половую систему, по-прежнему занимает важное место в радиобиологии из-за опасности не только в отношении фертильности, но и для потомства облученных родителей [19, 21].

Целью обзора явилось проведение различий между характером структурных изменений в тканях семенников при разных уровнях и типах радиационного воздействия, а также логическое обоснование значимости проблемы воздействия ионизирующего излучения на органы мужской половой системы.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели нами проведен поиск и анализ научных публикаций. Все принятые к формированию обзора работы были индексированы в базах данных PubMed, Medline, cyberleninka, e-library, Cochrane при помощи научной поисковой системы «Google Scholar». Перед началом поиска были выставлены следующие поисковые фильтры: экспериментальные исследования, выполненные на мышах и крысах в течение последних 10 лет (с 2006 по 2016 гг.), опубликованные на английском, японском и русском языках, а также полные версии статей с четко сформулированными и статистически доказанными выводами. В ключевые пункты поисковых запросов для формирования обзора литературы были представлены следующие элементы: «ионизирующее излучение», «репродуктивная система», «сперматогенный эпителий», «сперматогенез», «лучевые повреждения», «инфертильность».

Критериями исключения публикаций в обзор стали резюме докладов, газетные публикации и личные сообщения. Всего было найдено 1210 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 50 статей. После окончания этапа автоматического поиска нами был выполнен поиск публикаций «вручную», который позволил дополнительно выявить научные источники, включенные в данный обзор.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время разработан универсальный подход, позволяющий проводить расчёты поглощённых доз при

внутреннем облучении микро- и макро-биоструктур электронами, β -частицами и квантовым излучением в широком диапазоне энергий, практически полностью охватывающем диапазон энергий излучений радионуклидов, применяемых в экспериментальной и клинической ядерной медицине [8]. В связи с этим, радиобиологи активно изучают индивидуализированные накопленные дозы облучения в гонадах [2]. Известно, что сперматогенный эпителий млекопитающих является удобной моделью для исследования радиационных эффектов и оценки их последствий, вызывающих бесплодие [20]. Экспериментально было подтверждено, что первоначальное разрушение радиочувствительных сперматогоний проявляется в виде атрофии тестикулярной ткани [27]. Согласно результатам исследования ученых, деструкция сперматогоний и сперматоцитов при воздействии ионизирующего излучения обусловлено активацией апоптоза [33]. Также немаловажным является тот факт, что в сперматогенных клетках изменяется содержание ДНК, происходит снижение числа зрелых половых клеток, а также дискоординация биоэнергетического метаболизма в тканях семенников [42]. Было установлено, что изменения, происходящие в семеноносном эпителии зрелых животных в ответ на воздействие низкодозовой радиации являются обратимыми, причём степень повреждения эпителиальных клеток зависит как от дозы излучения, так и от возраста животных [13]. Несмотря на высокую устойчивость к радиации клеток сперматогенного эпителия в сравнении с мужскими половыми клетками [22], в канальцах III типа отмечаются изменения структуры sustentоцитов, большинство из которых теряют часть своей цитоплазмы [30]. Исследование патоморфологов позволили установить, что клетки, утрачивая связь с sustentоцитами, подвергаются лизису ядерного аппарата [49]. В изученной нами литературе была найдена работа, согласно которой на месте погибших сперматоцитов в эпителии канальцев нередко возникают полости округлой формы. За счёт слияния сперматид в сперматогенном эпителии с последующим их отторжением в просвете канальцев появляются крупные структуры с множественными, часто пикнотичными ядрами или их фрагментами с интенсивно окрашенной цитоплазмой [29].

В рассмотренной нами литературе обнаружены статьи, в которых изложены основные радиационно-индуцированные эффекты, сгруппированные по стадиям сперматогенеза на момент облучения [11,

16]. В одной из работ были оценены состояние сперматогенеза на гистопрепаратах по числу извитых семенных канальцев, не содержащих половых клеток [39]. Литературные данные свидетельствуют о том, что любой тип излучения приводит к дегенеративным изменениям и нарушению сперматогенеза у самцов [5, 15, 40]. Облучение семенников мышей, крыс, обезьян и мужчин показало, что самым выраженным и опасным эффектом радиации является элиминация дифференцировки сперматогоний, сопровождаемая сокращением сроков развития сперматогенных клеток [39]. Следует отметить, что после облучения в умеренных дозах способность самцов к воспроизведению потомства снижается не сразу, так как сперматозоиды остаются сравнительно подвижными. В случае тотального повреждения сперматогоний наступает полная стерильность [30, 47]. По мнению авторов, самыми радиочувствительными среди сперматогоний являются недифференцированные сперматогонии, также именуемые стволовыми клетками [31]. Так, исследования большинства патоморфологов позволили обнаружить, что при действии ионизирующего излучения в различных дозовых нагрузках происходит снижение количества семенных канальцев, содержащих сперматогоний типа А и В, относящихся к категории высокорadioчувствительных клеток, тогда как сперматозоиды, сперматиды и сперматозоиды, как известно, обладают высокой резистентностью к радиации [32, 37].

С учётом того, что в семенниках метаболические процессы осуществляются интенсивно, имеются все основания предполагать возможность повреждения гонад даже в случае воздействия на организм низкодозового радиоактивного излучения [1]. Наминайдена работа, в которой говорится о том, что состояние, нередко возникающее у пациентов после химиотерапии, может провоцировать развитие в ткани семенников окислительного стресса со снижением гормональной и репродуктивной функции тестикул [24, 36]. Результаты исследований подтверждают особое значение эффектов радиации в отношении стероидогенеза в клетках Лейдига, являющихся главным источником тестостерона [14], а также в отношении механизмов взаимодействия лютеинизирующего гормона с рецепторами [41, 50]. Анализ литературы показал, что дефицит этого гормона в последующем отрицательно сказывается на продукции мужских половых гормонов [35]. Так, было установлено, что лечение больных с опухолевыми заболеваниями

предстательной железы посредством внешнего радиоактивного облучения, проводимое в малых дозах в условиях незащищенных семенников, приводит к бесплодию и ухудшению гормональной функции [46]. По данным радиологов, в результате проведения лучевой терапии с течением времени нарастают явления нарушения микроциркуляции в облучённом органе, что приводит к возникновению тромбозов мелких сосудов, ишемии тканей, эрозиям и образованию лучевых язв [38]. Типичным проявлением поздних лучевых повреждений является радиационно-индуцированный фиброз, прогрессирование которого значительно отягощает клиническую картину [10]. Из литературы известно, что причины развития лучевых повреждений, в частности, обусловлены ошибками при планировании и проведении радиотерапии, когда применяются высокие разовые и суммарные дозы, превышающие толерантность здоровых тканей к ионизирующему излучению [38].

Известно, что важным показателем мужской фертильности является подвижность спермы [44]. В ходе проведенных экспериментов на крысах, учеными были получены данные об изменении подвижности сперматозоидов после общего воздействия на животных ионизирующего излучения. Негативное влияние радиации на эпидидимальную сперму возрастает по мере увеличения дозы. Уменьшение концентрации и подвижности спермы обнаруживается в дозах превышающих 0,5 Гр [45]. Следует иметь в виду, что сперматогонии семенников молодых также очень чувствительны к облучению, в результате которого может наступить сперматогониальное истощение и прекращение пролиферации [12]. Необходимо подчеркнуть, что нарушения показателей репродуктивной системы у крыс-самцов в отдаленные сроки после внешнего облучения в дозе 1,0 Гр указывают на серьёзность риска радиационного воздействия во время полового созревания [43]. Наиболее отчетливые патоморфологические изменения в семенниках крыс наблюдаются через несколько суток от момента облучения. Экспериментально было подтверждено, что воздействие γ -излучения в дозе 1,0 Гр проявляется в выраженных морфологических нарушениях структуры сперматогенного эпителия извитых семенных канальцев уже спустя трое суток после облучения крыс [1].

По данным литературы, нарушения в сперматогониях начинают проявляться при дозах свыше 1,5 Гр. Если за оценку лучевых нарушений в половых клетках

родителей берется постимплантационная гибель зародышей потомства нескольких поколений, то наиболее чувствительными к излучению оказываются сперматиды и сперматозоиды. Генетическую радиочувствительность половых клеток нельзя оценивать только по их жизнеспособности и функциональной активности, поскольку реализация лучевых нарушений в сперматогенезе связана с процессами пострадиационного восстановления и дозачатковым отбором повреждённых спермиев [16]. Анализ литературы, проведенный в данной работе, свидетельствует о том, что после воздействия γ -излучения в дозах порядка 1,0–3,0 Гр дифференциация сперматогоний полностью прекращается. Следовательно, истощение сперматогоний в последующем закономерно отражается в снижении продукции сперматозоидов [49]. При воздействии сублетальной дозы γ -излучения уцелевшие сперматогонии, представляющие собой диплоидные клетки с относительно большим количеством цитоплазмы, ещё не утраченной в процессе дальнейшего преобразования гамет, обладают высокой способностью к репарации повреждений, полученных в результате облучения и, как известно из литературных источников, передают дальнейшим поколениям половых клеток меньше повреждений, чем получили сами. Таким образом, сперматозоиды, являющиеся зрелыми, завершившими клеточную дифференцировку, более радиорезистентны по сравнению со сперматидами.

Согласно мнению авторов, изучение механизмов действия радиации на гаметы человека и животных позволяют оценить условия, при которых возможно сохранение их генофонда [6]. При вскрытии самок, обсеменённых облучёнными самцами, патологоанатомами обнаружены мертвые плоды, замершие на разных стадиях развития [3]. По данным ученых, нарушения развития потомства облучённых самцов-родителей, свидетельствует о нестабильности генома потомков [11]. Были получены интересные данные, свидетельствующие, что при геномной нестабильности радиация не вызывает мутацию непосредственно в облучённой клетке, но увеличивает частоту возникновения мутаций в отдалённом потомстве облучённой клетки [4]. В ряде работ было подтверждено, что радиочувствительность зародышевых клеток выше в период эмбрионального возраста, но уменьшается после рождения [23, 26]. Важно, что число герминативных клеток, сформированных во время эмбриональной

жизни, является существенным для показателей фертильности взрослых самцов. Действие ионизирующего излучения на семенники плода в фетальный период даже в малых дозах способствует в зрелости развитию необратимых нарушений фертильности [47]. Авторами отмечено, что данные о влияниях радиации на эмбриональные зародышевые клетки в течение плодного пролиферативного периода указывают на быструю гибель многочисленных гоноцитов [48].

Заключение

Полученные литературные данные подтверждают роль ионизирующего излучения в формировании морфологических признаков, характерных для радиационно-индуцированного повреждения яичек, зависящая как от дозы, так и от вида излучения. По результатам большинства ведущих исследований в области радиологии по вопросу оценки действия нейтронного излучения на ткани семенников нет единого мнения.

Таким образом, результаты обзора литературы свидетельствуют, что для радиобиологов и морфологов представляется несомненной актуальность продолжения исследований, посвященных изучению радиационных эффектов на мужскую половую систему. Поскольку одним из доминирующих нейтронно-активированных β -излучателей в течение первых часов после взрыва атомной бомбы в Хиросиме и Нагасаки стал ^{56}Mn [18], в настоящее время представляет особый интерес изучение и сравнение степени структурных изменений в забарьерных органах иммунной системы лиц, подвергавшихся воздействию ^{56}Mn [40], что позволит выявить информативные критерии оценки влияния радиационного фактора в зависимости от накопленной дозы [9]. Полученные данные о влиянии различных видов ионизирующего излучения на органы репродуктивной системы также могут способствовать разработке диагностических критериев оценки влияния радиационного фактора [7].

Список литературы

1. Аль Меселмани М.А., Евсеев А.В., Шабанов П.Д. Отсроченные патоморфологические изменения в семенниках крыс после однократного γ -облучения // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 47–55.
2. Веялкин И.В., Чешик А.А., Семененко О.Ф., Власова Н.Г., Горбун Ю.В. и др. Заболеваемость злокачественными новообразованиями отдельных органов в зависимости от индивидуализированных накопленных доз // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – Т. 45, № 3. – С. 78–84.
3. Карпенко Н.А., Ларьяновская Ю.Б. Плодовитость облучённых в малых дозах самцов крыс и тератогенные

эффекты у их потомства // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – Т. 31, № 1. – С. 125–130.

4. Мавлютова Г.Х., Галлямов А.Б., Рашитов Л.З. Повреждающие и стимулирующие эффекты ионизирующего излучения // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 7. – С. 37–39.

5. Мамина В.П., Жигальский О.А. Сравнительный анализ действия ионизирующего излучения и ксенобиотиков на сперматогенный эпителий и выход доминантных летальных мутаций у лабораторных животных // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – № 11. – С. 26–29.

6. Панфилова В.В., Колганова О.И., Жаворонков Л.П., Павлова Л.Н., Палыга Г.Ф. и др. Психофизиологическое развитие первого и второго поколений самцов крыс, облучённых в дозе 1,5 Гр // Радиация и риск. – 2013. – Т. 22, № 2. – С. 101–109.

7. Рахыпбеков Т.К., Хоши М., Степаненко В.Ф., Жумадилов К.Ш., Чайжунусова Н.Ж. и др. Радиационно-биологический эксперимент на комплексе исследовательских реакторов «Байкал-1» // Человек. Энергия. Атом. – 2015. – Т. 24, № 2. – С. 43–45.

8. Степаненко В.Ф., Рахыпбеков Т.К., Каприн А.Д., Иванов С.А., Отани К. и др. Облучение экспериментальных животных активированной нейтронами радиоактивной пылью: разработка и реализация метода – первые результаты международного многоцентрового исследования // Радиация и риск. – 2016. – Т. 25, № 4. – С. 112–125.

9. Узбеков Д.Е., Кайрханова Ы.О., Нoshi М., Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М. и др. Влияние радиационного излучения на иммунную систему // Международный журнал прикладных наук и фундаментальных исследований. – 2016. – Т. 4, № 8. – С. 538–541.

10. Шейко Е.А., Родионова О.Г., Шихлярова А.И., Вошедский В.И., Триандафилиди Е.И. и др. Квантовая медицина при лечении лучевых поражений органов малого таза // Международный журнал прикладных наук и фундаментальных исследований. – 2016. – Т. 4, № 8. – С. 542–549.

11. Abouzeid Ali H.E., Barber R.C., Dubrova Y.E. The effects of maternal irradiation during adulthood on mutation induction and transgenerational instability in mice // Mutat. Res. – 2012. – Vol. 732, № 1/2. – P. 21–25.

12. Albuquerque A.V., Almeida F.R., Weng C.C., Shetty G., Meistrich M.L. et al. Spermatogonial behavior in rats during radiation-induced arrest and recovery after hormone suppression // Reproduction. – 2013. – Vol. 146, № 4. – P. 63–76.

13. Aydemir B. The Influence of oxidative damage on viscosity of seminal fluid in infertile men // J. Andrology. – 2008. – Vol. 29, № 1. – P. 41–46.

14. Bogan R.L., Davis T.L., Niswender G.D. Peripheral-type benzodiazepine receptor (PBR) aggregation and absence of steroidogenic acute regulatory protein (StAR)/PBR association in the mitochondrial membrane as determined by bioluminescence resonance energy transfer (BRET) // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2007. – Vol. 104, № 1/2. – P. 61–67.

15. Buchli C., Martling A., Arver S., Holm T. Testicular function after radiotherapy for rectal cancer – a review // J. Sex. Med. – 2011. – Vol. 8, № 11. – P. 3220–3226.

16. Catlin N.R., Huse S.M., Boekelheide K. The stage-specific testicular germ cell apoptotic response to low-dose X-irradiation and 2,5-hexanedione combined exposure // Toxicol. Pathol. – 2014. – Vol. 42, № 8. – P. 1221–1228.

17. Douple E.B., Mabuchi K., Cullings H.M., Preston D.L., Kodama K. et al. Long-term radiation-related health effects in a unique human population: lessons learned from the atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki // Disaster Med. Public Health Prep. – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 122–133.

18. Endo S., Taguchi Y., Imanaka T., Fukutani S., Granovskaya E. et al. Neutron activation analysis for soils of Hiroshima City and Plaster under roof-tiles of Old Hiroshima House // Revisit the Hiroshima A-bomb with a Database. – 2013. – Vol. 2. – P. 9–14.

19. Esquerre-Lamare C., Isus F., Moinard N., Bujan L. Sperm DNA fragmentation after radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer // Basic Clin. Androl. – 2015. – Vol. 25. – 8 p.

20. Ford W.C. Glycolysis and sperm motility: does a spoonful of sugar help the flagellum go round? // Human Reprod. Update. – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 269–274.

21. Gavrioliouk D., Aitken R.J. Damage to sperm DNA mediated by reactive oxygen species: its impact on human reproduction and the health trajectory of offspring // Adv. Exp. Med. Biol. – 2015. – Vol. 868. – P. 23–47.

22. Gehlot P., Soyol D., Goyal P.K. Alteration in oxidative stress in testes of Swiss albino mice by Aloe Vera leaf extract after gamma-irradiation // Pharmacology on-line. – 2007. – № 1. – P. 359–370.

23. Grewenig A., Schuler N., Rube C.E. Persistent DNA damage in spermatogonial stem cells after fractionated low-dose irradiation of testicular tissue // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2015. – Vol. 92, № 5. – P. 1123–1131.

24. Guz J., Gackowski D., Foksinski M., Rozalski R., Zarakowska E. et al. Comparison of oxidative stress / DNA damage in semen and blood of fertile and infertile men // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 7. – 68490 p.

25. Imanaka T., Endo S., Kawano N., Tanaka K. Radiation exposure and disease questionnaires of early entrants after the Hiroshima bombing // Radiat. Prot. Dosim. – 2012. – Vol. 149, № 1. – P. 91–96.

26. Ishikawa T. Increased testicular 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in patients with varicocele // BJU Intern. – 2007. – Vol. 100, № 4. – P. 863–866.

27. Ji H.J., Wang D.M., Wu Y.P., Niu Y.Y., Jia L.L. Wuzi Yanzong pill, a Chinese polyherbal formula, alleviates testicular damage in mice induced by ionizing radiation // BMC Complement Altern. Med. – 2016. – Vol. 16, № 1. – 509 p.

28. Kanter M., Topcu-Tarlacalisir Y., Parlar S. Antiapoptotic effect of L-carnitine on testicular irradiation in rats // J. Mol. Histol. – 2010. – Vol. 41, № 2/3. – P. 121–128.

29. Khan S., Adhikari J.S., Rizvi M.A., Chaudhury N.K. Radioprotective potential of melatonin against ⁶⁰Co γ-ray-induced testicular injury in male C57BL/6 mice // J. Biomed. Sci. – 2015. – Vol. 22. – 61 p.

30. Lambrot R. High radiosensitivity of germ cells in human male fetus // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2007. – Vol. 92, № 7. – P. 2632–2639.

31. Li W., Zeng Y., Zhao J., Zhu C.J., Hou W.G. et al. Upregulation and nuclear translocation of testicular ghrelin protects differentiating spermatogonia from ionizing radiation injury // Cell Death Dis. – 2014. – № 5. – 1248 p.

32. Littarru G.P., Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments // Molecular Biotechnol. – 2007. – Vol. 37, № 1. – P. 31–37.

33. Ma H.R., Cao X.H., Ma X.L., Chen J.J., Chen J.W. et al. Protective effect of Liuweidihuang Pills against cellphone electromagnetic radiation-induced histomorphological abnormality, oxidative injury, and cell apoptosis in rat testes // Zhonghua Nan Ke Xue. – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 737–741.

34. Mazonakis M., Varveris C., Lyraraki E., Damilakis J. Radiotherapy for stage I seminoma of the testis: Organ equivalent dose to partially in-field structures and second cancer risk estimates on the basis of a mechanistic, bell-shaped, and plateau model // Med. Phys. – 2015. – Vol. 42, № 11. – P. 6309–6316.

35. Mostafa T., Rashed L., Taymour M. Seminal cyclooxygenase relationship with oxidative stress in infertile oligoasthenoteratozoospermic men with varicocele // Andrologia. – 2016. – Vol. 48, № 2. – P. 137–142.

36. Noblanc A., Kocer A., Chabory E., Vernet P., Saez F. et al. Glutathione peroxidases at work on epididymal spermatozoa: an example of the dual effect of reactive oxygen species on mammalian male fertilizing ability // J. Androl. – 2011. – Vol. 32, № 6. – P. 641–650.

37. Odet F. Expression of the gene for mouse lactate dehydrogenase C (Ldhc) is required for male fertility // *Biol. Reprod.* – 2008. – Vol. 79, № 1. – P. 26–34.
38. Phan J., Swanson D.A., Levy L.B., Kudchadker R.J., Bruno T.L. et al. Late rectal complications after prostate brachytherapy for localized prostate cancer: incidence and management // *Cancer.* – 2009. – Vol. 115, № 9. – P. 1827–1839.
39. Porter K.L., Shetty G., Shuttlesworth G.A., Weng C.C., Huhtaniemi I. et al. Estrogen enhances recovery from radiation-induced spermatogonial arrest in rat testes // *J. Androl.* – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 440–451.
40. Rakhypbekov T., Chaizhunusova N., Shabdarbaeva D., Sayakenov N., Uzbekov D. Microscopic changes in the testes of rats exposed to radiation / Materials of International scientific and practical conference of young scientists // *Science & Healthcare.* – Semey, 2016. – № 2. – 153 p.
41. Shetty G., Weng C.C., Meachem S.J., Bolden-Tiller O.U., Zhang Z. et al. Both testosterone and follicle-stimulating hormone independently inhibit spermatogonial differentiation in irradiated rats // *Endocrinology.* – 2006. – Vol. 147, № 1. – P. 472–482.
42. Silva A.M., Correia S., Casalta-Lopes J.E., Mamede A.C., Cavaco J.E. The protective effect of regucalcin against radiation-induced damage in testicular cells // *Life Sci.* – 2016. – Vol. 164. – P. 31–41.
43. Son Y., Heo K., Bae M.J., Lee C.G., Cho W.S. Injury to the blood–testis barrier after low-dose-rate chronic radiation exposure in mice // *Radiat. Prot. Dosimetry.* – 2015. – Vol. 167, № 1/3. – P. 316–320.
44. Syed G.H. Leydig cell steroidogenesis: unmasking the functional importance of mitochondria // *Endocrinol.* – 2007. – Vol. 148, № 6. – P. 2581–2582.
45. Takei G.L., Miyashiro D., Mukai C., Okuno M. Glycolysis plays an important role in energy transfer from the base to the distal end of the flagellum in mouse sperm // *J. Exp. Biol.* – 2014. – Vol. 217, № 11. – P. 1876–1886.
46. Taniguchi H., Katano T., Nishida K., Kinoshita H., Matsuda T. et al. Elucidation of the mechanism of suppressed steroidogenesis during androgen deprivation therapy of prostate cancer patients using a mouse model // *Andrology.* – 2016. – Vol. 4, № 5. – P. 964–971.
47. Umehara T., Kawashima I., Kawai T., Hoshino Y., Morohashi K.I. et al. Neuregulin 1 Regulates proliferation of Leydig cells to support spermatogenesis and sexual behavior in adult mice // *Endocrinology.* – 2016. – Vol. 157, № 12. – P. 4899–4913.
48. Villani P., Fresegna A.M., Ranaldi R., Eleuteri P., Paris L. et al. X-ray induced DNA damage and repair in germ cells of PARP1(–/–) male mice // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, № 9. – P. 18078–18092.
49. Zhang Z., Shao S., Shetty G., Meistrich M.L. Donor Sertoli cells transplanted into irradiated rat testes stimulate partial recovery of endogenous spermatogenesis // *Reproduction.* – 2009. – Vol. 137, № 3. – P. 497–508.
50. Zhou W., Bolden-Tiller O.U., Shetty G., Shao S.H., Weng C.C. et al. Changes in gene expression in somatic cells of rat testes resulting from hormonal modulation and radiation-induced germ cell depletion // *Biol. Reprod.* – 2010. – Vol. 82, № 1. – P. 54–65.