

Оригинальная статья / Original article

УДК 616.352-018.62-091

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.3.45-53>

Структурные изменения мышечной ткани наружного сфинктера прямой кишки на фоне экспериментальной андрогенной недостаточности

А.С. Пронина, Г.Н. Суворова✉, Н.Н. Вологодина

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия*

Аннотация

Цель. Изучить гистологическое и ультрамикроскопическое строение поперечнополосатой мышечной ткани наружного сфинктера прямой кишки (НСПК) половозрелых крыс-самцов в условиях экспериментальной андрогенной недостаточности.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 10 лабораторных крысах-самцах в возрасте 8 месяцев, которые были случайно разделены на 2 группы по 5 в каждой. Экспериментальной группе проводили двухстороннюю орхиэктомию для формирования дефицита тестостерона. На 45-е сутки крыс выводили из эксперимента. Проводили исследование концентрации тестостерона, гистологических срезов НСПК с помощью световой микроскопии и ультрамикроскопии. Определяли диаметр мышечных волокон и толщину эндомизия, площадь мышечных волокон, соединительной ткани, миофибрилл и цитоплазмы, выявление гранул гликогена в цитоплазме и межмиофибрилярном пространстве, а также изменения в митохондриях.

Результаты. В экспериментальной группе на 45-е сутки после кастрации уровень тестостерона был в 2,5 раза ниже, чем в контрольной группе: 2,69 (2,52; 2,73) нмоль/л vs. 7,20 (6,83; 7,21) нмоль/л; $p = 0,008$. При проведении морфометрического анализа установлено, что в группе после кастрации диаметр мышечных волокон был статистически значимо меньше, чем в контрольной группе: 6,56 (3,96; 7,24) мкм vs. 9,52 (8,88; 10,44) мкм; $p < 0,001$, при этом в экспериментальной группе толщина эндомизия была больше: 3,34 (3,11; 3,78) мкм vs. 1,62 (1,51; 1,86) мкм; $p < 0,0001$. Отношение «площадь мышечных волокон / площадь соединительной ткани» было статистически значимо ниже в группе после кастрации: 1,64 (1,50; 1,78) vs. 4,00 (3,17; 5,25); $p < 0,0001$. Отношение «площадь миофибрилл / площадь цитоплазмы» изменялось в экспериментальной группе в сторону преобладания цитоплазмы: 0,79 (0,67; 0,79) vs. 5,25 (5,25; 7,33); $p < 0,0001$. С увеличением объема цитоплазмы наблюдался рост количества гранул гликогена; выявлялись патологические формы митохондрий: набухание, деструкция крист и вакуолизации их матрикса.

Заключение. В поперечнополосатой скелетной мышечной ткани НСПК в условиях дефицита тестостерона наряду с атрофическими процессами формируются компенсаторно-приспособительные механизмы, направленные на восстановление ее метаболической и функциональной организации.

Ключевые слова: недостаточность анального сфинктера; скелетная мышечная ткань; гипогонадизм; дефицит тестостерона; мышечное волокно; интерстиций

Рубрики MeSH:

ГИПОГОНАДИЗМ – ПАТОЛОГИЯ

АНУС – ПАТОЛОГИЯ

МЫШЦА ПОПЕРЕЧНО-ПОЛОСАТАЯ – ПАТОЛОГИЯ

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Для цитирования: Пронина А.С., Суворова Г.Н., Вологодина Н.Н. Структурные изменения мышечной ткани наружного сфинктера прямой кишки на фоне экспериментальной андрогенной недостаточности. Сеченовский вестник. 2023; 14(3): 45–53. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.3.45-53>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Суворова Галина Николаевна, д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

Tel.: +7 (927) 756-10-30

E-mail: g.n.suvorova@samsmu.ru

Соответствие принципам этики. Исследование проведено с соблюдением положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей. Все манипуляции с животными проведены в соответствии с разрешением Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 195-10.10.2018).

Доступ к данным исследования. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у авторов по обоснованному запросу.

Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала – сертифицированным специалистом по биостатистике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 27.06.2023

Принята: 04.08.2023

Дата публикации: 28.09.2023

Experimental androgen deficiency and associated structural changes in the muscle tissue of the external anal sphincter

Antonina S. Pronina, Galina N. Suvorova✉, Natalya N. Vologdina

Samara State Medical University

89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russia

Abstract

Aim. We aimed to study the histological and ultramicroscopic structure of the striated muscle tissue of the external anal sphincter (EAS) of mature male rats under experimental androgen deficiency.

Materials and methods. The study included 10 male laboratory rats aged 8 months, which were randomly divided into 2 groups of 5 each. The experimental group underwent bilateral orchiectomy to create testosterone deficiency. After 45 days, rats were sacrificed. We studied the concentration of testosterone in histological sections of EASs using light microscopy and ultramicroscopy. We also determined the diameter of muscle fibers and the thickness of endomysium, the area of muscle fibers, connective tissue, myofibrils and cytoplasm, identification of glycogen granules in the cytoplasm and intermyofibrillar space, as well as changes in mitochondria.

Results. In the experimental group, on the 45th day after surgical castration, the testosterone level was 2.5 times lower than in the control group 2.69 (2.52; 2.73) nmol/l vs. 7.20 (6.83; 7.21) nmol/l, $p = 0.008$. Using morphometric analysis, we found that in the experimental group after surgical castration the diameter of the muscle fibers was statistically significantly smaller than in the control group: 6.56 (3.96; 7.24) μm vs. 9.52 (8.88; 10.44) μm , $p < 0.001$, while the thickness of the endomysium in the experimental group was greater: 3.34 (3.11; 3.78) μm vs. 1.62 (1.51; 1.86) μm , $p < 0.0001$. The ratio of muscle fiber area/connective tissue area was statistically significantly lower in the group after castration: 1.64 (1.50; 1.78) vs. 4.00 (3.17; 5.25), $p < 0.0001$. The ratio of myofibril area/cytoplasmic area changed in the experimental group towards the predominance of cytoplasm 0.79 (0.67; 0.79) vs. 5.25 (5.25; 7.33), $p < 0.0001$. With an increase in cytoplasmic volume, an increase in the number of glycogen granules was observed; pathological forms of mitochondria were identified: swelling, destruction of cristae and vacuolization of their matrix.

Conclusion. Under conditions of testosterone deficiency, along with atrophic processes, compensatory and adaptive mechanisms are formed in the striated skeletal muscle tissue of the EAS, aimed at restoring its metabolic and functional organization.

Keywords: anal sphincter insufficiency; striated muscle tissue; hypogonadism; testosterone deficiency; muscle fiber; interstitium

MeSH terms:

HYPOGONADISM – PATHOLOGY

ANAL CANAL – PATHOLOGY

MUSCLE, STRIATED – PATHOLOGY
HISTOLOGICAL TECHNIQUES

For citation: Pronina A.S., Suvorova G.N., Vologdina N.N. Experimental androgen deficiency and associated structural changes in the muscle tissue of the external anal sphincter. Sechenov Medical Journal. 2023; 14(3): 45–53. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.3.45-53>

CONTACT INFORMATION:

Galina N. Suvorova, Dr. of Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University

Address: 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia

Tel.: +7 (927) 756-10-30

E-mail: g.n.suvorova@samsmu.ru

Ethics statements. The study complies with the standards of the EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. All manipulations with animals were approved by the Local Bioethics Committee of the Samara State Medical University, No. 195 of 10.10.2018.

Data availability. The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors on reasonable request. Data and statistical methods used in the article were examined by a professional biostatistician on the Sechenov Medical Journal editorial staff.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 27.06.2023

Accepted: 04.08.2023

Date of publication: 28.09.2023

Список сокращений:

НСПК – наружный сфинктер прямой кишки

Гипогонадизм – это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни¹. Первичная форма гипогонадизма связана с недостаточной функцией семенников, вследствие чего уровень тестостерона в мужском организме снижается. Наиболее простым экспериментальным способом формирования первичного гипогонадизма является двусторонняя орхэктомия.

Известно, что андрогенный дефицит распространен среди значительной части мужского населения. По данным исследований, проведенных в Европе и США, распространенность гипогонадизма среди мужчин среднего и старшего возраста варьирует от 2,1 до 12,8%, более высокие показатели распространенности отмечены среди пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет 2-го типа – 51% и ожирение – от 15 до 78,8% [1].

Тестостерон, представляющий собой анаболический стероидный гормон, важен не только

для процессов полового созревания, сексуальной активности и воспроизводства потомства, но и других процессов, в частности формирования и поддержания скелетной мышечной ткани [2]. В мышечных тканях тестостерон стимулирует синтез белков и ингибирует их дегенерацию, стимулирует коммитирование мезенхимальных плюрипотентных клеток в миогенную линию и повышает синтез сократительных белков, что способствует гипертрофии мышечных волокон [3–5]. Литературные данные указывают на взаимосвязь между низким уровнем андрогенов в сыворотке крови и возрастной потерей скелетной мышечной массы (саркопении) [6, 7].

Одной из нерешенных клинических проблем служит фекальная инконтиненция, характеризующаяся нарушением работы наружного сфинктера прямой кишки (НСПК), состоящего из поперечнополосатых мышц [8]. В модели фекальной инконтиненции, созданной после овариоэктомии на крысах-самках, показано увеличение толщины мышц анального сфинктера после введения тестостерона [9]. При этом вопрос об изменениях в структуре и метаболических процессах в НСПК в условиях дефицита тестостерона остается малоизученным.

¹ Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. 2016. С. 19. <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/hypogon.pdf?ysclid=ineu1n3onn251612089> (дата обращения: 03.08.2023).

Цель исследования: изучить микроскопическое и ультрамикроскопическое строение поперечнополосатой мышечной ткани НСПК лабораторных половозрелых крыс-самцов в условиях экспериментальной андрогенной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводился в Институте экспериментальной медицины и биотехнологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России на белых лабораторных крысах.

Для исследования влияния дефицита тестостерона на морфологическое строение НСПК брали 10 здоровых половозрелых самцов крысы в возрасте 8 месяцев массой 300–350 г. Животные содержались в полипропиленовых клетках с гранулированной подстилкой в постоянно контролируемой среде: температура $22 \pm 1^\circ\text{C}$, влажность $55 \pm 10\%$, 12/12-часовой цикл свет/темнота, и имели свободный доступ к пище и воде.

Самцов во временной точке 1 разделили случайно на 2 группы по 5 крыс в каждой: интактную (контрольную) и экспериментальную с моделированной андрогенной недостаточностью. Последнюю создавали путем двухсторонней кастрации (рис. 1). Все оперативные вмешательства на животных проводились под внутримышечным наркозом смеси

анестетиков тилетамина с золазепамом (Virbac С.А., Франция) в дозировке 15 мг/кг веса и ксилазина гидрохлорида (Bioveta, Чешская республика) в дозировке 6 мг/кг веса. Далее животных фиксировали на операционном столе, проводили рассечение мошонки, извлекали семенник, накладывали лигатуру вокруг семенных канатиков и пересекали их.

В точке 1, на 30-е (точка 2) и 45-е сутки (точка 3) после проведения орхиэктомии определяли концентрацию тестостерона в сыворотке крови крыс с помощью иммунохемилюминисцентного анализа (ACCESS 2, Beckman Coulter Inc, США) (рис. 1).

Забор материала для морфологического изучения осуществляли на 45-е сутки моделированного гипогонадизма после медикаментозной эвтаназии посредством внутрисердечной инъекции препаратов, использованных в точке 1 для наркоза, в летальных дозах. После отделения кожной части анального отверстия и выделения прямой кишки нижнюю треть фиксировали в 10% нейтральном формалине на фосфатном буфере (pH 7,4), обезживали в серии спиртов возрастающей концентрации: 30°, 50°, 70°, 90°, 96° (I), 96° (II) до абсолютного спирта и заливали в парафин. Гистологические срезы получали толщиной 5–7 мкм на ротационном микротоме Sakura Accu-Cut SRM 200 (Япония) и окрашивали по стандартной методике гематоксилином и эозином.

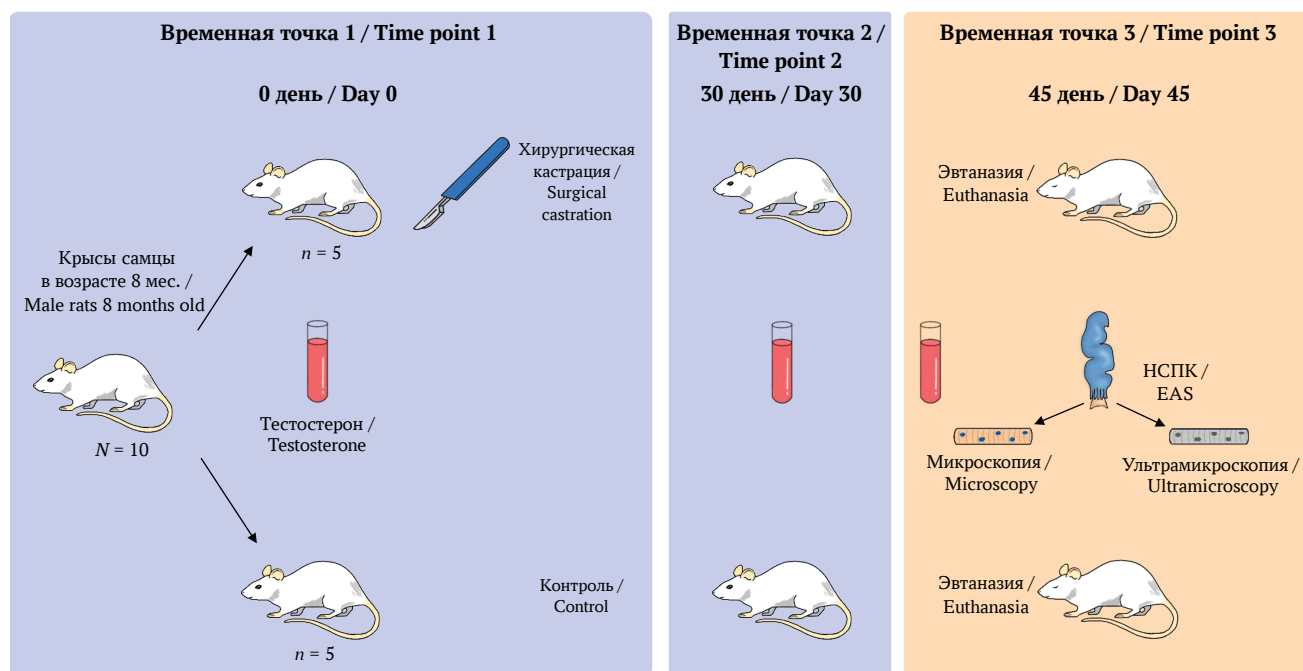


РИС. 1. Схема эксперимента: изучение наружного сфинктера прямой кишки после моделирования андрогенной недостаточности у половозрелых крыс-самцов.

FIG. 1. Experimental design: study of the external anal sphincter after modeling androgen deficiency in mature male rats.

Примечание: НСПК – наружный сфинктер прямой кишки.

Note: EAS – external anal sphincter.

Гистологические препараты просматривали в световом микроскопе Leica DM3000 (Германия), снабженным цифровой камерой и программой для проведения линейных измерений. Определяли диаметр мышечных волокон и толщину эндомизия; с использованием планиметрической (25-точечной) сетки Г.Г. Автандилова методом гистостереометрии изучалась площадь мышечных волокон и соединительной ткани.

Для ультраструктурного анализа материал фиксировали в 1% глutarовом альдегиде (pH 7,4) в течение 12 часов. Далее материал переносили в 2,5% раствор глutarового альдегида на 4 часа, затем на 2 часа помещали в 1% тетраокись осмия. Обезвоживание проводили в серии спиртов возрастающей концентрации и в окиси пропилен, после чего заливали в эпоксидные смолы. Ультратонкие срезы образцов толщиной 60–80 нм получали на микротоме Leica UC7 (Германия), помещали на медные сеточки и окрашивали 20 минут насыщенным раствором уранилацетата и 5 минут цитратом свинца. Исследование методом просвечивающей электронной микроскопии проводили на электронном микроскопе Hitachi HT 7700 Exalens (Hitachi High-Tech Corporation, Япония) на базе лаборатории «Электронная микроскопия» междисциплинарного центра «Аналитической микроскопии» Казанского федерального университета. Ультраструктурное исследование мышечных волокон включало в себя оценку площади миофибрилл и цитоплазмы, выявление гранул гликогена в цитоплазме и межмиофибрилярном пространстве, а также определение изменений в митохондриях.

Статистический анализ

Непрерывные данные, полученные в ходе исследования, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля). Для определения статистической значимости различий между значениями в экспериментальной группе и группе контроля использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Статистический анализ данных выполнен при помощи программы IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходный уровень тестостерона в обеих группах не отличался. В экспериментальной группе после кастрации уровень тестостерона снизился к 30-м суткам в 2,5 раза и далее не изменялся до 45 суток, в контрольной группе концентрация тестостерона не изменялась на протяжении всего эксперимента (табл.).

При светооптическом исследовании образцов обнаружено, что состав наружного сфинктера прямой кишки, имеющего общее строение с мышечной тканью локомоторного типа и представленного поперечнополосатой мускулатурой, отличается по количеству мышечных волокон и интерстиция у экспериментальной и контрольной групп животных (рис. 1).

При морфометрии диаметр мышечных волокон НСПК у животных с экспериментально смоделированным гипогонадизмом был в 1,5 раза меньше диаметра мышц аналогичного участка контрольной группы (табл.).

Таблица. Концентрация тестостерона и изменения в наружном сфинктере прямой кишки крыс-самцов в модели гипогонадизма

Table. Testosterone concentration and changes in the external anal sphincter of male rats in a model of hypogonadism

Параметр / Parameter	Экспериментальная группа / Experimental group	Контрольная группа / Control group	Значение p / p value
Тестостерон, нмоль/л / Testosterone, nmol/l			
исходно / initially	6,86 (6,75; 7,15)	7,19 (6,85; 7,29)	0,421
через 30 дней / in 30 days	2,77 (2,65; 2,79) ^a	7,23 (6,80; 7,24)	0,008
через 45 дней / in 45 days	2,69 (2,52; 2,73) ^a	7,20 (6,83; 7,21)	0,008
Диаметр мышечных волокон, мкм / Diameter of muscle fibers, μ m	6,56 (3,96; 7,24)	9,52 (8,88; 10,44)	<0,001
Толщина эндомизия, мкм / Endomysium thickness, μ m	3,34 (3,11; 3,78)	1,62 (1,51; 1,86)	<0,0001
Площадь мышечных волокон, % / Muscle fiber area, %	62 (60; 64)	80 (76; 84)	<0,0001
Площадь соединительной ткани, % / Connective tissue area, %	38 (36; 40)	20 (16; 24)	<0,0001
Площадь мышечных волокон / площадь соединительной ткани / Muscle fiber area / connective tissue area	1,64 (1,50; 1,78)	4,00 (3,17; 5,25)	<0,0001
Площадь миофибрилл, % / Myofibril area, %	44 (40; 44)	84 (84; 88)	<0,0001
Площадь цитоплазмы, % / Cytoplasm area, %	56 (56; 60)	16 (12; 16)	<0,0001
Площадь миофибрилл / площадь цитоплазмы / Myofibril area / Cytoplasm area	0,79 (0,67; 0,79)	5,25 (5,25; 7,33)	<0,0001

Примечание: ^a – $p < 0,01$ при сравнении с исходным уровнем.

Note: ^a – $p < 0,01$ compared with the initial level.

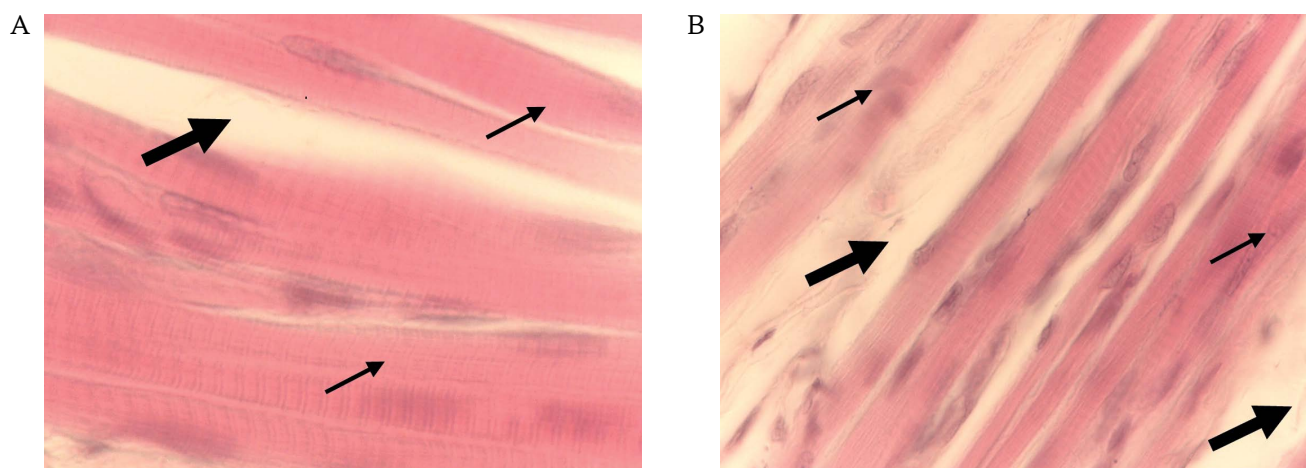


РИС. 2. Микроскопическая картина поперечнополосатой мышечной ткани наружного сфинктера прямой кишки у крыс на 45-е сутки моделированного гипогонадизма. Ув. 1000, об. 100, ок. 10.

Тонкие стрелки – мышечные волокна, толстые стрелки – интерстиций.

A – контрольная группа.

B – группа с экспериментальным гипогонадизмом на 45-е сутки.

FIG. 2. Microscopic image of striated muscle tissue of the external anal sphincter in rats on the 45th day of simulated hypogonadism. Magnification 1000, ob. 100, oc. 10.

Thin arrows – muscle fibers, thick arrows – interstitium.

A – control group.

B – group with experimental hypogonadism on day 45.

Уменьшение диаметра мышечных волокон у экспериментальной группы крыс-самцов сочеталось с увеличением толщины эндомизия, которая в 2 раза превышала аналогичные значения в контрольной группе (табл.). По клеточному составу различий в исследованных образцах эндомизия не обнаружено, он был представлен рыхлой соединительной тканью.

У крыс с моделированным дефицитом тестостерона площадь мышечной ткани была меньше в 1,3 раза, а соединительной ткани – в 1,9 раза больше по сравнению с таковым у животных контрольной группы. Изучение соотношения «площадь мышечных волокон / площадь соединительной ткани» в области НСПК показало, что в экспериментальной группе оно было в 2,5 раза меньше, чем в контрольной.

При ультраструктурном исследовании поперечнополосатой мышечной ткани НСПК получены следующие данные: у животных экспериментальной группы площадь миофибрилл была меньше в 1,9 раза, а площадь цитоплазмы больше в 3,5 раза аналогичных показателей в контрольной группе. Соотношение «площадь миофибрилл / площадь цитоплазмы» было в 6,6 раза меньше в экспериментальной группе по сравнению с контрольной (табл.).

В мышечных волокнах экспериментальной группы с увеличением объема цитоплазмы наблюдался рост количества гранул гликогена, который располагался повсеместно: между миофибриллами, между миофиламентами и в пространстве вокруг ядра. Наряду с этим выявлялись патологические формы митохондрий: чаще всего встречались изменения

в виде набухания, деструкции крист и вакуолизации их матрикса (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования как на светооптическом, так и на ультрамикроскопическом уровнях показали, что в организме половозрелых крыс-самцов на 45-е сутки моделированного гипогонадизма с лабораторно подтвержденным дефицитом тестостерона (концентрация ниже группы контроля в 2,5 раза) происходит уменьшение диаметра поперечнополосатых мышечных волокон НСПК в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. Вероятно, в ответ на атрофические изменения в мышечных волокнах в качестве компенсации потери объема мышечной ткани увеличивается количество соединительной ткани в интерстиции в 2 раза по сравнению с контрольной группой.

Продemonстрированная в нашей работе атрофия мышечных волокон наружного сфинктера прямой кишки в условиях дефицита тестостерона объясняется анаболическим действием гормона на скелетную мышечную ткань, содержащую огромное количество андрогеновых рецепторов. В условиях андрогенного дефицита, по-видимому, замедляется синтез белков (строительного компонента миофибрилл) в мышцах [10].

Наряду с уменьшением количества миофибрилл и нарушением связей между миофиламентами происходит нарушение строения митохондрий, которые обеспечивают снабжение мышечного волокна энергией в виде АТФ, свободные пространства

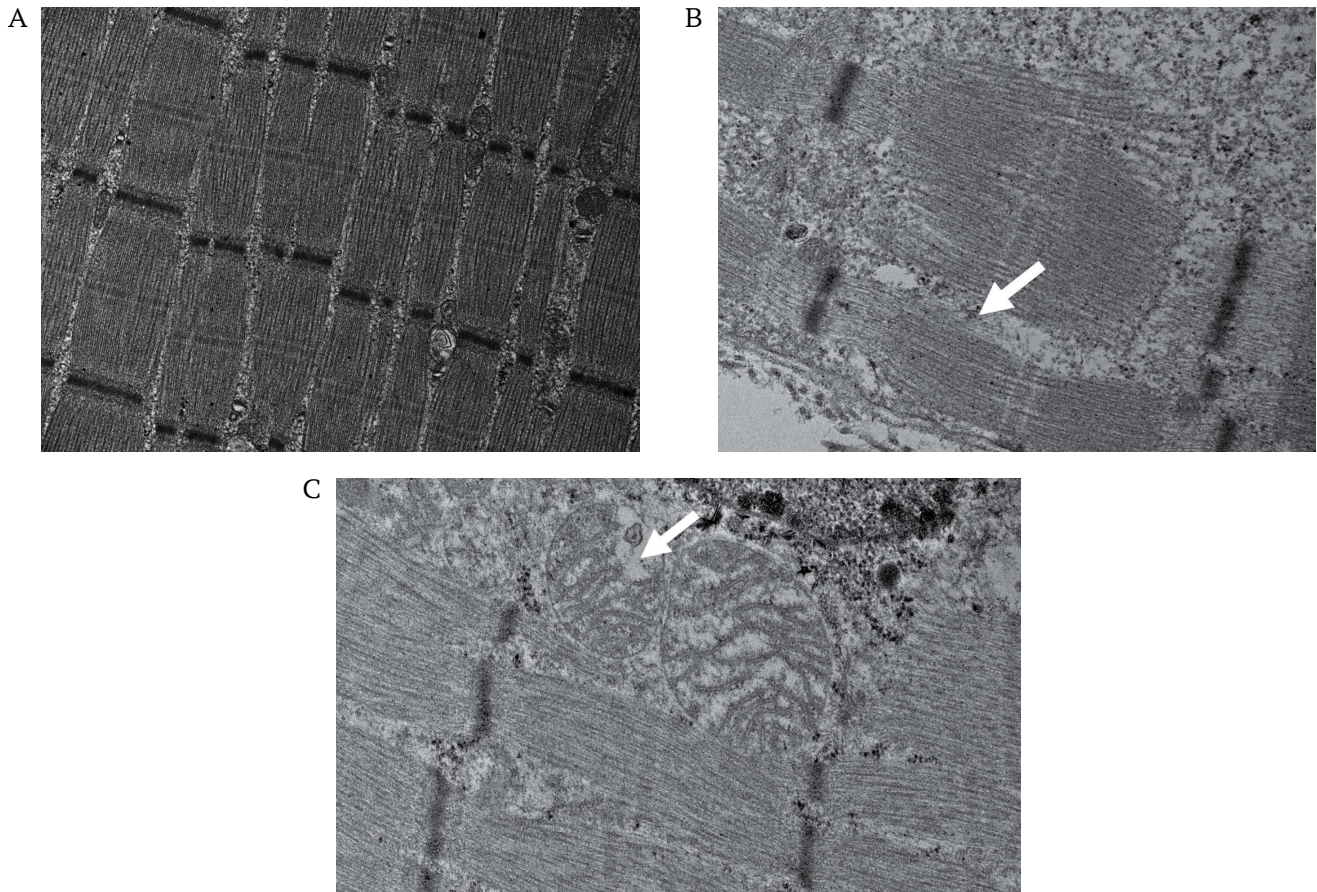


РИС. 3. Ультрамикроскопическая картина поперечнополосатой мышечной ткани наружного сфинктера прямой кишки у крыс на 45-е сутки моделированного гипогонадизма.

А – контрольная группа (ув. 12 000);

В – группа с экспериментальным гипогонадизмом на 45-е сутки (ув. 20 000). Многочисленные гранулы гликогена в цитоплазме и межмиофибриллярном пространстве (стрелка);

С – группа с экспериментальным гипогонадизмом на 45-е сутки (ув. 20 000). Изменения в митохондриях: набухание, деградация крист и вакуолизации матрикса (стрелка).

FIG. 3. Ultramicroscopic image of striated muscle tissue of the external anal sphincter in rats on the 45th day of simulated hypogonadism.

A – control group (magnification 12 000);

B – group with experimental hypogonadism on day 45 (magnification 20 000). Numerous glycogen granules in the cytoplasm and intermyofibrillar space (arrow);

C – group with experimental hypogonadism on day 45 (magnification 20 000). Changes in mitochondria: swelling, destruction of cristae and vacuolization of the matrix (arrow).

саркоплазмы заполняются гранулами гликогена. Все эти процессы могут быть свидетельством компенсаторно-приспособительных механизмов, возникающих в истощенной мышечной ткани НСПК при дефиците тестостерона.

Спектр изменений митохондрий, наблюдаемых в экспериментальной группе (набухание, деградация крист и вакуолизация матрикса), может быть следствием нескольких факторов, возникающих в ответ на недостаток тестостерона. Во-первых, в научной литературе есть данные о том, что дефицит тестостерона вызывает снижение катаболизма энергетических субстратов (глюкозы и жирных кислот) в митохондриях во время производства АТФ и тепла. В результате в ответ на избыток энергии в виде

топливного субстрата, накапливающегося в цитоплазме мышечных волокон, может нарушаться структура митохондрий. Во-вторых, одним из факторов, вызывающих нарушение строения и функционирование митохондрий, является гипоксия. Известно, что эритропоэз – тестостеронзависимый процесс [11]. Поскольку при снижении концентрации андрогенов после кастрации происходит уменьшение активности эритропоэза, это, безусловно, приводит к снижению количества доставляемого кислорода и, следовательно, гипоксии клеток. При гипоксии происходит подавление дыхательной цепи в пользу гликолиза, что, в свою очередь, приводит к закислению среды, перегрузке натрием, снижению накопления кальция и нарушению выработки АТФ. Все

эти процессы, возникающие в митохондриях в ответ на гипоксию, ведут к увеличению проницаемости внутренней мембраны и в дальнейшем к деструкции или набуханию митохондрий [12]. Наконец, еще одним фактором, который может спровоцировать нарушение структуры митохондрий, является увеличение содержания активных форм кислорода с понижением концентрации андрогенов, которые усиливают окислительное повреждение дыхательной цепи [13].

Ранее было показано, что в ответ на снижение уровня андрогенов мышечные волокна теряют свою массу и частично замещаются жировой тканью, но после введения заместительной терапии доля мышечной массы восстанавливается [14, 15].

Действительно, полученная нами микроскопическая и ультрамикроскопическая картина при гипогонадизме подтверждает вероятность атрофических изменений в мышечных волокнах, что проявляется в частичной потере миофибриллярного аппарата и замещении его соединительной тканью.

Наши данные об увеличении количества гликогена в мышечных волокнах при гипогонадизме разнятся с данными литературы, которые сообщают о возможном снижении чувствительности клеток к инсулину

при дефиците тестостерона, в связи с чем прекращается поступление глюкозы внутрь клеток и, соответственно, прекращается образование внутриклеточного гликогена [16]. С другой стороны, увеличение количества гликогена и дистрофические изменения в митохондриях в мышечной ткани при снижении тестостерона являются свидетельством преобладания анаэробного типа энергетического обмена и, следовательно, перестройки метаболического профиля, что, скорее всего, служит признаком адаптивных изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях смоделированного дефицита тестостерона в период половой зрелости крыс-самцов в поперечнополосатой мускулатуре НСПК наряду с атрофическими процессами развиваются компенсаторно-приспособительные процессы, направленные на восстановление метаболической и функциональной организации. Полученные результаты вносят вклад в понимание механизмов развития фекальной инконтиненции в условиях андрогенного дефицита и могут служить основой для проведения дальнейших исследований.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Пронина внесла значительный вклад в разработку концепции идеи, проведение эксперимента и обработку данных, статистическую обработку результатов исследования, подготовку рукописи. Г.Н. Суворова внесла основной вклад в разработку концепции идеи и методологии проведения эксперимента, а также написание текста рукописи. Н.Н. Вологодина участвовала в обработке данных и редактировании текста статьи. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Antonina S. Pronina: study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, statistical analysis, drafting of the manuscript. Galina N. Suvorova: study concept and design of the experiment, drafting of the manuscript. Natalya N. Vologdina: analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript. All authors approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zarotsky V., Huang M.-Yi., Carman W., et al. Systematic literature review of the epidemiology of nongenetic forms of hypogonadism in adult males. *Journal of Hormones*. 2014; 190347: 1–17. <https://doi.org/10.1155/2014/190347>
- Paez H.G., Pitzer C.R., Alway S.E. Age-related dysfunction in proteostasis and cellular quality control in the development of sarcopenia. *Cells*. 2023 Jan 7; 12(2): 249. <https://doi.org/10.3390/cells12020249>. PMID: 36672183
- Ghaibour K., Schuh M., Souali-Crespo S., et al. Androgen receptor coordinates muscle metabolic and contractile functions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023; 14(4): 1707–1720. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13251>. PMID: 37208984
- Howard E.E., Shankaran M., Evans W.J., et al. Effects of testosterone on mixed-muscle protein synthesis and proteome dynamics during energy deficit. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022; 107(8): 3254–3263. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac295>. PMID: 35532889
- Bond P., Smit D.L., de Ronde W. Anabolic-androgenic steroids: How do they work and what are the risks? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 19; 13: 1059473. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1059473>. PMID: 36644692; PMCID: PMC983761
- Shigehara K., Kato Y., Izumi K., Mizokami A. Relationship between testosterone and sarcopenia in older-adult men: a narrative review. *J Clin Med*. 2022 Oct 20; 11(20): 6202. <https://doi.org/10.3390/jcm11206202>. PMID: 36294523; PMCID: PMC9605266
- Tian X., Lou S., Shi R. From mitochondria to sarcopenia: role of 17 β -estradiol and testosterone. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Apr 20; 14: 1156583. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1156583>. PMID: 37152937
- Knowles Ch.H., Dinning P., Scott S.M., et al. New concepts in the pathophysiology of fecal incontinence. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*. 2022; 7: 15. <https://dx.doi.org/10.21037/ales-2022-02>.
- Şenyuva İ., Acar D.B., Demirel H.H., Tunç E. Effects of testosterone treatment on anal sphincter damage repair in ovariectomized rats. *Turk J Med Sci*. 2023 Apr; 53(2): 475–485. <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5607>. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37476872
- Howard E.E., Margolis L.M., Berryman C.E., et al. Testosterone supplementation upregulates androgen receptor expression and translational capacity during severe energy deficit. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020; 319(4): E678–E688. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00157.2020>. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32776828
- Yin L., Luo M., Wang R., et al. Mitochondria in sex hormone-induced disorder of energy metabolism in males and females. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 20(12): 749451. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.749451>. PMID: 34987473; PMCID: PMC8721233

12. Al-Sharefi A., Mohammed A., Abdalaziz A., et al. Androgens and anemia: current trends and future prospects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 14(10): 754. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00754>. PMID: 31798530
13. Bouhamida E., Morciano G., Perrone M., et al. The interplay of hypoxia signaling on mitochondrial dysfunction and inflammation in cardiovascular diseases and cancer: from molecular mechanisms to therapeutic approaches. *Biology (Basel)*. 2022; 12; 11(2): 300. <https://doi.org/10.3390/biology11020300>. PMID: 35205167
14. Gharahdaghi N., Rudrappa S., Brook M.S., et al. Testosterone therapy induces molecular programming augmenting physiological adaptations to resistance exercise in older men. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019; 10(6): 1276–1294. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12472>. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31568675
15. Kruse R., Petersson S.J., Christensen L.L., et al. Effect of long-term testosterone therapy on molecular regulators of skeletal muscle mass and fibre-type distribution in aging men with sub-normal testosterone. *Metabolism*. 2020; 112: 154347. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154347>. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32853647
16. Лебедева Н.Б., Гофман В.В. Современные представления о роли возрастного гипогонадизма в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2021; 93(1): 79–83. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200597>. PMID: 33720630. EDN: DVZZVW / Lebedeva N.B., Gofman V.V. Current understanding of the role of age-related hypogonadism in the development of cardiovascular diseases. *Ter Arkh*. 2021; 93(1): 79–83 (In Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200597>. PMID: 33720630. EDN: DVZZVW

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пронина Антонина Сергеевна, соискатель ученой степени канд. биол. наук, старший преподаватель кафедры гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4143-5628>

Суворова Галина Николаевна✉, д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0462-1344>

Вологодина Наталья Николаевна, канд. биол. наук, старший преподаватель кафедры гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7289-5577>

Antonina S. Pronina, applicant for Cand. of Sci. (Biology), Senior Lecturer, Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4143-5628>

Galina N. Suvorova✉, Dr. of Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0462-1344>

Natalya N. Vologdina, Cand. of Sci. (Biology), Senior Lecturer, Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7289-5577>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author