

ПРОМЕНИ В ТЕСТИСА И БРОЯ СПЕРМАТОЗОИДИ ПРИ ПЛЪХ СЛЕД АКУТНО ПРИЛАГАНЕ НАТРИЕВ НИТРИТ

Е. ПАВЛОВА, Д. ДИМОВА, Е. ПЕТРОВА, Й. ГЛУХЧЕВА и Н. АТАНАСОВА

Резюме

Натриевият нитрит (NaNO_2) е неорганична сол с различни индустриални приложения. Неблагоприятните ефекти на NaNO_2 върху здравето на животните и човека обикновено се дължат на образуването на метхемоглобин в кръвта. Това може да доведе до цианоза, а при много високи нива и до смърт. Хората са постоянно изложени на натриев нитрит чрез храната и питейната вода. Целта на настоящото проучване е да се проследят промените в тестиса и в броя на сперматозоидите при плъх след остро третиране с NaNO_2 . Четиримесечни мъжки плъхове порода Wistar са инжектирани интраперитонеално с NaNO_2 с доза 50 mg/kg^{-1} телесно тегло, а при контролите е използвана дестилирана вода. Третираните животни са евтаназирани през различни интервали от време (на 1, 5, 24 и 48 час) след приложението. Тестисите и епидидимисите са претеглени и включени в парафин чрез рутинна хистологична техника. Сперматозоидите са изолирани от двата ductus deferens и изброени. При някои от експерименталните животни предварителните хистологични наблюдения демонстрират дезорганизация на семенния епител и наличие на недиференцирани полови клетки в луменалната област на семенните каналчета. Тестикуларният индекс е увеличен на първия час след приложението на NaNO_2 , което вероятно се дължи на увеличен обем на семенния флуид. Наблюдавано е статистически значимо намаляване в броя на сперматозоидите, вариращо между 480 g/kg^{-1} (на пети час) и 280 g/kg^{-1} (на 48 час). Тези резултати могат да бъдат свързани с нарушен хормонален баланс и тъканна аноксия – условия, които са неблагоприятни за развитието на герминалните клетки. В заключение, острото третиране с NaNO_2 засяга структурата на тестиса, някои от тегловните индекси и броя на сперматозоидите при полово зрели плъхове.

Ключови думи: тестис при плъх, натриев нитрит, брой сперматозоиди

ВЛИЯНИЕ НА КОБАЛТА ВЪРХУ МЪЖКИТЕ РЕПРОДУКТИВНИ ОРГАНИ ПРЕЗ ПУБЕРТЕТА

М. МАДЖАРОВА, Й. ГЛУХЧЕВА, Е. ПАВЛОВА и Н. АТАНАСОВА

Резюме

Кобалтът е есенциален микроелемент за бозайниците. Той не е кумулативен токсин, но хроничното му прилагане предизвиква негативни ефекти върху организма. Данните от литературата показват, че хроничното третиране с кобалт води до нарушения в репродуктивните органи и фертилитета на експерименталните животни. Целта на нашето проучване е да проследи ефекта на кобалта върху мъжкото потомство на майки, третирани с кобалтов дихлорид в периода на късна бременност и лактация. Изследвани са макропараметрите тегло на мъжките репродуктивни органи и съотношението органно към телесно тегло (индекс). Установено е значително намаляване на телесното тегло и 20% редуция (незначима) на абсолютните и относителните тегла на тестиса и епидидимиса. Въздействието на кобалта върху мъжкото потомство може да се обясни с трансплацентарна експозиция и с вероятно преминаване на кобалта в майчиното мляко. В среден пубертет (ден 25) не се наблюдава негативен ефект на кобалта, с изключение на пониженото тегло на епидидимиса, което предполага, че епидидимисът е по-чувствителен към третиране с кобалт в сравнение с тестиса. В заключение, нашите данни показват, че излагането на кобалт през перинаталния и постнаталния период повлиява телесното тегло през пубертета, но не намалява значително развитието на репродуктивните органи. Не може обаче да се изключи отрицателното въздействие на кобалта върху по-късните етапи от развитието и би могъл да се разглежда като възможен рисков фактор за репродуктивното здраве при мъжа.

Ключови думи: мъжки пол, пубертет, репродуктивни органи, кобалт

ЗАГУБА И ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ НА ЕКСПРЕСИЯТА НА АНДРОГЕНЕН РЕЦЕПТОР ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПЛЪХОВЕ СЛЕД ПРЕДИЗВИКВАНЕ НА АНДРОГЕНЕН ДЕФИЦИТ ЧРЕЗ ЕТАН ДИМЕТАНСУЛФОНАТ

НИНА АТАНАСОВА, ИВЕТА КОЕВА, МАРИАНА БАКАЛСКА, ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВА, БОЙЧО НИКОЛОВ и МИХАИЛ ДАВИДОВ

Резюме

Андрогените са особено важни за поддържането на сперматогенезата в зряла възраст и експерименталното предизвикване на тестостеронов (Т) дефицит чрез етан диметансулфонат (ЕДС) е ценен подход за изследване на андроген-зависимите събития в сперматогенезата. Целта на настоящото изследване е да установи специфичните промени в имуноекспресията на андрогенен рецептор (АР) и отношението му към дегенерацията и регенерацията на Лайдиговите клетки (ЛК) и на семенния епител в тестиса. Върху тестикуларни срезове от контролни и третирани с ЕДС плъхове е приложена имунохистохимия за АР и 3β -хидроксистероид дехидрогеназа (3β -ХСД), както и TUNEL метод за доказване на апоптоза. Серумните нива на ЛХ и Т са измерени чрез RIA метод. Нашите данни показват пълна загуба на имуноекспресията на АР в ядрата на Сертолиевите (СК), ЛК и перитубуларните клетки през първата седмица след прилагането на ЕДС, което съвпадна със сериозен спад в нивата на Т. Експресията на АР в тези клетки се възстановява две седмици след прилагането на ЕДС, но нормалната стадийно-специфична експресия в СК е заменена с равномерна интензивност на имунореакцията на АР във всички стадии на сперматогенния цикъл. Стадийно-специфичният тип експресия на АР в СК, с максимум в VII-VIII стадии, се появява 5 седмици след третирането. Имуноекспресията на 3β -ХСД в различните етапи след прилагането на ЕДС корелира с концентрациите на Т. Максималната герминално клетъчна апоптоза на 7-ми ден е последвана от пълна загуба на удължени сперматиди 2 седмици след въздействието с ЕДС. Регенерацията на семенния епител 3 седмици след инжектиране с ЕДС се осъществява в тандем с развитието на нова популация ЛК, което се демонстрира от появата на 3β -ХСД-позитивни клетки и постепенно увеличаване на Т продукция. Специфичните промени в АР след ЕДС, включително загубата и възстановяването му в Сертолиевите клетки, се случва успоредно с дегенеративни и регенеративни събития в популациите на Лайдиговите и половите клетки, потвърждаващи наличието на тясна функционална връзка между Сертолиеви, Лайдигови и герминални клетки.

Ключови думи: андрогенен рецептор, Сертолиеви клетки, Лайдигови клетки, сперматогенеза, тестис, ЕДС

ЛОЗАРТАНЪТ ПОТИСКА КАИНАТ-ИНДУЦИРАНИТЕ ПРОМЕНИ В ЕКСПРЕСИЯТА НА АНГИОТЕНЗИН АТ1 РЕЦЕПТОР В МОДЕЛ НА КОМОРБИДНА ХИПЕРТОНИЯ И ЕПИЛЕПСИЯ

ДИМИТРИНКА АТАНАСОВА, ЯНА ЧЕКЕЛАРОВА, НАТАША ИВАНОВА, ЗЛАТИНА НЕНЧОВСКА, ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВА, НИНА АТАНАСОВА, НИКОЛАЙ ЛАЗАРОВ

Резюме

Цели: Експериментални и клинични проучвания показват, че компонентите на ренин-ангиотензиновата система са повишени в хипокампуса при епилептогенни условия. В настоящата работа са изследвани промените в експресията на ангиотензин II рецептора, тип 1 (АТ1 рецептор) в лимбичните структури, както и ефекта на лозартан, антагонист на АТ1 рецептора, върху модел на коморбидна хипертония и епилепсия. Методи: чрез използване на имунохистохимия в каинатен (КА) модел на темпорална епилепсия (TLE) е сравнена експресията на АТ1 рецептора при спонтанно хипертензивни плъхове (SHRs) и плъхове Вистар. Изследван е ефекта на лозартан върху експресията на АТ1 рецептора при епилептични плъхове, лекувани за период от 4 седмици след епилептичен статус. Резултати: В сравнение с нормотензивните плъхове Вистар, нормалните и епилептични SHR животни се характеризират със силна протеинова експресия на АТ1 рецептора в полета СА1, СА3а, СА3b, СА3с и хилуса на гирус дентатус на дорзалния хипокампус, но някои клетки в пириформената кора са също имунопозитивни. Повишена АТ1 имуноекспресия се наблюдава в базолатералната амигдала на епилептичните SHRи, но не и при епилептичните плъхове. В сравнение с плъховете Вистар лозартанът упражнява по-силно и структурно зависимо потискане на експресията на АТ1 рецептор в SHR животните. Нашите резултати потвърждават важната роля на АТ1 рецептора при епилепсия и предполагат, че антагонистите на АТ1 рецепторите могат да се използват като терапевтична стратегия за лечение на коморбидна хипертония и епилепсия.

Ключови думи: АТ1 рецептори, лозартан, каинат, спонтанно хипертоничен плъх, плъх Вистар

НАТРУПВАНЕ НА КОБАЛТ И ЕКСПРЕСИЯ НА ЖЕЛЯЗО-РЕГУЛАТОРНИ ПРОТЕИНИ В НЕЗРЯЛ МОЗЪК НА МИШКА СЛЕД ПЕРИНАТАЛНО ТРЕТИРАНЕ С КОБАЛТОВ ХЛОРИД

ЕМИЛИЯ ПЕТРОВА, ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВА, АЛЕКСЕЙ А. ТИНКОВ, ОЛГА П. АЙСУВАКОВА, АНАТОЛИЙ В. СКАЛЬНЫЙ, ПАВЕЛ РАШЕВ, ИВЕЛИН ВЛАДОВ, ЙОРДАНКА ГЛУХЧЕВА

Резюме

През бременността и неонаталния период развиващият се мозък е особено чувствителен към влиянието на факторите на околната среда. Целта на изследването е да се оцени натрупването на кобалт и желязо в мозъка на пубертетни мишки, както и да се проследят промените в експресията на желязо-регулиращите протеини - трансферинов рецептор 1, хепцидин и феропортин. Перинаталната експозиция на кобалтов хлорид повишава значително съдържанието на кобалт в мозъчни хомогенати от 18- и 25-дневни мишки, което предизвиква промени в хомеостазата на желязо в мозъка. При мишки, изложени на кобалтов хлорид е установена по-висока степен на експресия на трансферинов рецептор 1, без съществена разлика между мишките на 18 и 25 ден. В мозъка на 18-дневни контролни и третирани с кобалт мишки се наблюдава слаба експресия на феропортин. Сравнено с контролата, третирани с кобалт 25-дневни мишки показват повишена експресия на феропортин в мозъка. Нивата на хепцидин са намалени на 18 ден и слабо увеличени на 25 ден. Получените данни допринасят за по-доброто разбиране на въздействието на токсичността на кобалта върху хомеостазата на желязо в развиващия се мозък с възможни усложнения и невродегенерация.

Ключови думи: кобалт, желязо, незрял мозък, трансферинов рецептор 1, хепцидин, феропортин

ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА ЕНДОКРИННИ ДИЗРУПТОРИ ОТ ОКОЛНАТА СРЕДА ВЪРХУ СПЕРМАТОГЕНЕЗАТА В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН МОДЕЛ ПРИ ПЛЪХ

М. МАДЖАРОВА, Е. ПАВЛОВА, Н. АТАНАСОВА, Р. ШАРП

Резюме

Човекът е изложен на голям брой ендокринни дизруптори (ЕД), широко разпространени в околната среда, които крият потенциален риск за репродуктивното здраве и фертилитета на мъжа. Настоящото проучване има за цел да изследва влиянието на ЕД с естрогенна активност върху развитието и функцията на тестисите. Използвани са седем експериментални групи, в които плъховете са неонатално третиран с различни съединения с естрогенна активност (диетилстилбестрол - ДЕС /, Бисфенол-А - Бис-А /, октилфенол - ОФ/ и дженестин). Естрогенният ефект е оценен чрез използване на сложна система от функционални и морфологични критерии. Данните показват дозозависим ефект на ДЕС (потискащ при средни и високи дози и стимулиращ при ниска доза) върху тестисите през пубертета и в зряла възраст. Дженестинът повлиява негативно, но временно, сперматогенезата през пубертета, докато Бис-А и ОФ имат слабо стимулиращ ефект. Не се наблюдава значим ефект в полова зрялост нито в групата, третирана с дженестин, нито при животните, инжектирани с Бис-А и ОФ. В заключение, силните синтетични естрогени са сериозен рисков фактор за репродуктивното здраве на мъжа. Съществува възможност човек да бъде изложен на такива високи дози индустриални естрогени, които биха могли да повлияят мъжкия фертилитет. Въпреки това, стимулиращият ефект на индустриалните естрогени за настъпването на пубертета трябва да се тълкува внимателно, поради факта, че такъв ефект може да доведе до последивици в индивидуалното развитие.

Ключови думи: ендокринни дизруптори, околна среда, сперматогенеза

НЕОНАТАЛНОТО ВЪЗДЕЙСТВИЕ С ФИТОЕСТРОГЕНИ ИНДУЦИРА ПОВИШЕНИЕ НА РАЗЛИЧНИ ПАРАМЕТРИ НА ТЕСТИСА ПРИ ПОЛОВО ЗРЕЛИ ПЛЪХОВЕ ВИСТАР И ПРИ ОБИКНОВЕНА МАРМОЗЕТКА

ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВА, НИНА АТАНАСОВА, РИЧАРД ШАРП

Резюме

В много западни страни новородените деца вместо да бъдат кърмени се хранят с адаптирано мляко. Въпреки, че първоначално храненето с адаптирано мляко е било ограничено до формули на основата на краве мляко (ФКМ), през последния половин век в някои части на света стана обичайно бебетата да се хранят със соево мляко (ФСМ). Това провокира интензивен дебат дали храненето с ФСМ може да наруши репродуктивното развитие и функция на бебетата от мъжки пол. Целта е да изясним дали фитоестрогените могат да имат дългосрочни последици по отношение на репродуктивните функции в полова зрялост при кърмачета от мъжки пол, които са хранени с адаптирано соево мляко. Сравнени са ефектите на дженестин при новородени мъжки плъхове с данни от маймуни от вида обикновена мармозетка (*Callithrix jacchus*), при които мъжки близнаци са хранени неонатално с ФКМ или с ФСМ. Развитието и функцията на тестисите са оценени в полова зрялост. Установява се увеличение в тестикуларното тегло (ТТ), в лумена на семенните каналчета, както и в броя на Сертолиевите клетки (СК) и при двата вида животни, подложени на богатата на соя диета, докато броят на половите клетки (ПК) е повишен само при мармозетките, но не и при плъховете. Известно е, че при мъже, които се хранят със соя са повишени нивата на гонадотропини (ЛХ и ФСХ), което може да обясни увеличението в броя на СК, ПК и съответно в ТТ. Въпреки, че богатата на соя храна няма изразени неблагоприятни последици за репродукцията, тези „положителни“ промени трябва да се тълкуват внимателно, особено когато засягат хормоналния баланс, а в този смисъл и растежа и/или развитието на организма.

Ключови думи: мармозетка, плъх, фитоестрогени, сперматогенеза

ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНЕ СЪС СЪЕДИНЕНИЯ НА КОБАЛТ - *IN VIVO* ПРОУЧВАНЕ

ЙОРДАНКА Г. ГЛУХЧЕВА, ВАСИЛ Н. АТАНАСОВ, ЮЛИЯНА М. ИВАНОВА,
ЕКАТЕРИНА Х. ПАВЛОВА

Резюме

Оптимизиран е експериментален *in vivo* модел за изследване ефектите от продължителното хронично третиране със съединения на кобалт (II) - кобалтов хлорид (CoCl_2) и кобалт-EDTA (Co-EDTA) при мишки в различни етапи на развитие. Бременни мишки и тяхното потомство са третирани с дневни дози от 75 или 125 mg/kg^{-1} /телесно тегло до 90 постнатален ден. Съединенията са разтворени в обикновена чешмяна вода. Мишките са евтаназирани на 18, 25, 30, 45, 60 и 90 ден след раждането, които съответстват на различни етапи от тяхното развитие. В зависимост от вида на използваното съединение, дозата, продължителността на третиране и възрастта на животните са установени промени в органните тегловни индекси (изчислени като съотношение на органното към телесното тегло) на слезка, черен дроб и бъбреци. Резултатите показват и значително натрупване на кобалтови йони в кръвната плазма, слезката, черния дроб и бъбреците на третираните мишки. Повече Co (II) е измерен в органите на половно незрелите мишки (на 18, 25 и 30 постнатален ден), което показва, че те са по-чувствителни към въздействието на кобалта.

Ключови думи: кобалтов хлорид, кобалт-EDTA, мишки, кръвна плазма, слезка, черен дроб, бъбреци

ЕКСПРЕСИЯ НА ТЕСТИКУЛАРНИЯ АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТИРАЩ ЕНЗИМ (ТАЦЕ) В ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО ИНДУЦИРАН АНДРОГЕНЕН ДЕФИЦИТ ПРИ ПЛЪХ

НИНА АТАНАСОВА, ЕМИЛИЯ ЛАКОВА, ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВА, ДОНИКА ДИМОВА, ИВЕТА КОЕВА

Резюме

Тестикуларният ангиотензин-конвертиращ ензим (ТАЦЕ) се експресира в сперматиди и сперматозоиди, което е от съществено значение при оплождането. Експерименталният модел на третиране с ЕДС е особено ценен при изследване на андрогенната регулация на сперматогенезата. Настоящата статия има за цел да изследва модела на експресия на ТАЦЕ в половите клетки на тестиса в условия на андроген дефицит. Такова проучване би предоставило нови данни за андрогенната регулация на ТАЦЕ. Експресията на ТАЦЕ при плъх започва и достига максимална експресия в андроген-зависимия VIII стадий от сперматогенния цикъл, което предполага андрогенна регулация на ТАЦЕ. Нашите данни показват, че изчерпването и възстановяването на удължените сперматиди след въздействие с ЕДС се осъществява по стадийно-специфичен модел. Прилагането на ТАЦЕ като маркер за постмейотичните стадии на сперматогенезата предоставя нова възможност за изследване на диференциацията на герминалните клетки при патологични и експериментални условия. По-конкретно, ТАЦЕ може да се предложи като специфичен маркер за оценка на загубата на сперматиди, което не е възможно при използването на рутинна хистологична техника.

Ключови думи: тестикуларен АЦЕ, сперматогенеза, андрогени, плъх

СРАВНИТЕЛНА ОЦЕНКА НА ЕФЕКТИТЕ НА САЛИНОМИЦИН И МОНЕНЗИН ВЪРХУ БИОРАЗПРЕДЕЛЕНИЕТО НА ОЛОВО И НЯКОИ ЕСЕНЦИАЛНИ МЕТАЛНИ ЙОНИ ПРИ МИШКИ, ПОДЛОЖЕНИ НА СУБАКУТНА ИНТОКСИКАЦИЯ С ОЛОВО

ЮЛИЯНА ИВАНОВА, ЙОРДАНКА ГЛУХЧЕВА, ДОНИКА ДИМОВА, ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВА, СОНЯ АРПАДЖАН

Резюме

В това проучване представяме сравнителна оценка на ефектите на два полиетерни йонофорни антибиотика (монензин и салиномицин) върху концентрациите на олово (Pb), мед (Cu), цинк (Zn) и желязо (Fe) в бъбреци, слезка, черен дроб и мозък на животни, интоксикирани с Pb. Нашите данни показват, че интоксикацията на ICR мъжки мишки със сол на Pb води до значително натрупване на Pb във всички изследвани органи в сравнение с нетретирани контролни животни. Биоразпределението на токсичния метал е в реда бъбреци > слезка > черен дроб > мозък. Третирането на интоксикирани с олово животни с тетраетиламониевы соли на монензин и салиномицин киселина значително намалява концентрацията на токсичния метален йон в сравнение с токсичните контроли. Ефектът варира между 38% (за бъбреците) и 52% (за мозъка), сравнено с токсичната контролна група (Pb). Тетраетиламониевата сол на салиномицин киселина е по-ефективна при намаляване на концентрацията на Pb в мозъка на третирани с Pb мишки в сравнение с монензин. Pb интоксикация не повлиява значително ендогенната концентрация на Zn в сравнение с нормалните стойности. Третирането на ICR мъжки мишки с Pb сол намалява концентрацията на Cu в слезката и повишава концентрацията на Cu в черния дроб в сравнение с нетретирани контролни животни. Детоксикацията на Pb-интоксикирани мишки с тетраетиламониева сол на салиномицин и монензин възстановява концентрацията на Cu в слезката, но не повлиява нивата на Cu в черния дроб. Интоксикацията на ICR мишките с Pb води до значително намаляване на концентрацията на Fe в слезката и черния дроб в сравнение с нетретирани контролни животни. Прилагането на тетраетиламониевите соли на салиномицин и монензин киселини при третирани с Pb животни възстановява нивата на Fe в двата органа.

Ключови думи: интоксикация с Pb, Монензин, Салиномицин, хелатна терапия, *in vivo* модели, микроелементи

ТУМОР СУПРЕСОРНИЯТ PTEN РЕГУЛИРА НЕГАТИВНО ПРОЛИФЕРАЦИЯТА НА СЕРТОЛИЕВИТЕ КЛЕТКИ, РАЗМЕРА НА ТЕСТИСИТЕ И ПРОИЗВОДСТВОТО НА СПЕРМАТОЗОИДИ *IN VIVO*

ЯСМИН НАЙРИНК, ФРАНЧОЗЕ КЮНЕ, КЛО МАЙРЕ, ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВА, ПАУЛИН САРАРОЛС, МИКЕЛАНДЖЕЛО ФОТИ, НИНА АТАНАСОВА, СЕРЖ НЕФ

Резюме

Инсулиноподобните разтежни фактори (IGF) са основните интратестикуларни фактори, регулиращи пролиферацията на незрелите Сертолиевите клетки и следователно са от решаващо значение за установяване размера на спермопродукцията. Въпреки това, интратестикуларният източник на IGF и downstream сигналните пътища, които медируют IGF-зависимата пролиферация на Сертолиевите клетки, остават неясни. Single-cell РНК секвенирането при миши ембрионален тестис разкрива силна експресия на Igf1 и Igf2 в интерстициалните стероидогенни прогениторни клетки, което предполага, че IGF оказват паракринен ефект върху незрялата популация Сертолиевите клетки. За да изясним вътреклетъчния сигнален механизъм, който стои в основата на пролиферативните ефекти на IGF върху незрелите Сертолиевите клетки, са използвани миши модели за таргетно унищожаване на Pten гена, самостоятелно или заедно с гена за инсулиновия рецептор (Insr) и IGF1 рецептора (Igf1r) в Сертолиевите клетки. Pten е негативен регулатор на фосфатидилинозитол-3 киназната каскада (PI3K)/АКТ). Независимо, че липсата само на Pten изглежда необходима за пролиферацията на Сертолиевите клетки и сперматогенезата, неговата инактивация в отсъствие на Insr и Igf1r подобрява пролиферацията на Сертолиевите клетки по време на късното фетално развитие, размера на тестисите и производството на сперматозоиди. Като цяло, тези открития предполагат, че IGF секретирани от интерстициалните прогениторни клетки, действат паракринно, за да стимулират пролиферацията на незрелите Сертолиевите клетки, а от тук и спермопродукцията, чрез активация на IGF/PTEN/PI3K сигналният път.

ВЛИЯНИЕ НА ПЕРИНАТАЛНО ПРИЛАГАНЕ НА КОБАЛТОВ ХЛОРИД ВЪРХУ ЕКСТРАМЕДУЛАРНАТА ЕРИТРОПОЕЗА, НИВАТА НА ЖЕЛЯЗО В ТЪКАНИТЕ И ЕКСПРЕСИЯТА НА ТРАНСФЕРИНОВ РЕЦЕПТОР ПРИ МИШКИ

ЙОРДАНКА ГЛУХЧЕВА, ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВА, ЕМИЛИЯ ПЕТРОВА, АЛЕКСЕЙ А. ТИНКОВ, ОЛГА П. АЙСУВАКОВА, МАРГАРИТА Г. СКАЛЬНАЯ, ИВЕЛИН ВЛАДОВ, АНАТОЛИЙ В. СКАЛЬНЫЙ

Резюме

Целта на настоящото изследване е да изясни ефекта от перинатално излагане на кобалтов хлорид (CoCl_2) върху екстрамедуларната еритропоеза при сучещи мишки по отношение на съдържанието на желязо (Fe) и експресията на трансферинов рецептор (TfR). Бременни ICR мишки са подложени на въздействие с CoCl_2 в дневна доза от 75 мг/кг телесно тегло 2-3 дни преди и 18 дни след раждането. Третирането на потомството с кобалт (Co) значително увеличава броя на еритроцитите (RBC) и намалява еритроцитните параметри - среден корпускуларен обем (MCV) и среден корпускуларен хемоглобин (MCH). Общият желязосвързващ капацитет (TIBC) е намален, докато стойностите на билирубина са ~ 1.2 пъти по-високи при мишките, изложени на метала. Перинаталното въздействие с CoCl_2 индуцира и патохистологични промени в изследваните органи (слезка, черен дроб и бъбреци) като промяна в тегловните индекси на органите, наличие на левкоцитни инфилтрати, обилие от Купферови клетки в черния дроб, повишен брой мезангиали клетки и редуцирано пространство под гломерулната капсула. Прилагането на CoCl_2 индуцира значително увеличение на съдържанието на Co в бъбреците, слезката, черния дроб и червените кръвни клетки, съответно 68-, 3.8-, 41.3- и 162 пъти. Съдържанието на Fe в таргетните органи на третираните с CoCl_2 мишки също е значително повишено. Имунохистохимичният анализ показва, че TfR1 се експресира добре в бъбречните каналчета, хепатоцитите, червената пулпа и маргиналната зона на бялата пулпа в слезката. TfR2 показва сходен модел на експресия, но експресията му е по-силна в препаратите от слезка и черен дроб на третираните с Co мишки, в сравнение с тази на нетретираните контроли. Резултатите показват, че излагането на CoCl_2 по време на късната бременност и през ранния постнатален период засяга телесното и органните тегла, променя хематологичните и биохимичните параметри, съдържанието на желязо и експресията на TfR в изследваните органи.

Ключови думи: кобалт, желязо, сучещи мишки, хематологични индекси, TfR

ПОЛОЖИТЕЛЕН ЕФЕКТИ НА ДЕФЕРИПРОН И ТЕТРАЕТИЛАМОНИЕВА СОЛ НА САЛИНОМИЦИН КИСЕЛИНА ПРИ ТЕСТИС ОТ МИШКА СЛЕД ИНДУЦИРАНЕ НА ОЛОВНА ИНТОКСИКАЦИЯ

ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВА, ИРЕНА ПАШКУНОВА-МАРТИЧ, МАРТИН ШАЙЕР, ЕМИЛИЯ ПЕТРОВА, ЙОРДАНКА ГЛУХЧЕВА, ПЕТЪР ДОРКОВ, ТОМАС ХЕЛБИХ, БЕРНХАРД КЕПЛЕР, ГУНДА КЬОЛЕНШПЕРГЕР, ЮЛИЯНА ИВАНОВА

Резюме

В това изследване сравняваме ефектите на деферипрон (Def) и тетраетиламониева сол на салиномицин киселина (Sal) върху олово-индуцираната (Pb) токсичност в тестис на мишка. Възрастни мъжки ICR мишки са разпределени в четири групи, както следва: нетретирани контролни мишки - приемали дестилирана вода в продължение на 4 седмици; третирани с Pb мишки (Pb) (токсична контрола) - подложени на 14-дневна интоксикация с Pb (II) нитрат в доза 80 мг/кг телесно тегло; група Pb + Def – мишки третирани с Pb и последващо прилагане на Def в дневна доза 20 мг/кг телесно тегло за 2 седмици; и група Pb + Sal - Pb-интоксикирани мишки, третирани със Sal в доза 16 мг/кг телесно тегло за 14 дни. Резултатите демонстрират, че третирането с Pb значително повишава концентрацията му в кръвта и тестисите, намалява съдържанието на калций в тестисите, значително повишава тестикULARните нива на магнезий (Mg), цинк (Zn) и селен (Se), но не оказва значително влияние върху ендогенното съдържание на фосфор (P) и желязо (Fe), в сравнение с нетретирани контроли. Интоксикацията с Pb предизвиква дезорганизация на семенния епител. Прилагането на Def или Sal намалява концентрацията на Pb в кръвта и в тестисите на Pb-интоксикираните мишки, в сравнение с токсичната контрола. Концентрациите на Mg, Zn и Se в тестисите на Pb-интоксикираните мишки, третирани с Def или Sal, остават по-високи в сравнение с нетретирани контроли. Sal значително повишава концентрацията на P в тестисите в сравнение с контролната група и значимо увеличава концентрациите на Ca и Fe в тестисите, в сравнение с токсичната контролна група. И двата хелатни агента подобряват до голяма степен морфологията на тестиса. Резултатите демонстрират потенциала на двете съединения като антидоти за третиране на Pb-индуцирано увреждане на мъжките репродуктивни функции.

Ключови думи: Деферипрон, Салиномицин, олово, мъжка репродуктивна система, мишки, есенциални елементи

ЕФЕКТ НА ОСТРА ИНТОКСИКАЦИЯ С НАТРИЕВ НИТРИТ ВЪРХУ НЯКОИ ЕСЕНЦИАЛНИ БИОМЕТАЛИ В СЛЕЗКА ПРИ МИШКА

ЕМИЛИЯ ПЕТРОВА, ЙОРДАНКА ГЛУХЧЕВА, ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВА, ИВЕЛИН ВЛАДОВ, ЦВЕТОМИЛ ВОЙСЛАВОВ, ЮЛИЯНА ИВАНОВА

Резюме

Натриевият нитрит (NaNO_2) е неорганична сол с множество приложения в различни индустрии и в медицината. Въпреки това излагането на високи нива на NaNO_2 е токсично за животните и човека. Доказано е, че интоксикацията с натриев нитрит намалява активността на основните защитни антиоксидантни ензими, което зависи от поддържането на специфично йонно равновесие. Целта на настоящото проучване е да се изследва ефекта от острата интоксикация с NaNO_2 върху съдържанието на есенциалните метали желязо (Fe), калций (Ca) и цинк (Zn) в слезка на мишка. Методи: Полово зрели мъжки ICR мишки са разделени в четири групи и подложени на остра интраперитонеална експозиция на NaNO_2 в доза 120 мг/кг телесно тегло. Животните от всяка група са евтаназирани през определен интервал от време след третирането (1 час, 5 часа, 1 ден и 2 дни). Слезките са изолирани и обработени за атомно абсорбционен спектрометричен анализ на съдържанието на Fe, Ca и Zn. Резултати: На първия час след прилагането на NaNO_2 се наблюдава намаляване в нивата на Fe и Ca. Един ден след приложението на NaNO_2 концентрацията на Zn достига най-ниската си стойност, а нивата на Ca остават по-ниски в сравнение с нетретираните контроли. За разлика от тях, концентрацията на Fe се увеличава през първия и втория ден след въздействието. Заключение: Резултатите от настоящото проучване показват, че острата интоксикация с NaNO_2 провокира промени в ендогенните нива на Fe, Ca и Zn в слезка на мишка. Тези открития предполагат нарушаване на йонния баланс и въздействие върху активността на защитните антиоксидантни ензими.

Ключови думи: Натриев нитрит, мишка, слезка, желязо, калций, цинк

ПРОМЕНИ В МЕТАБОЛИТНИТЕ ПАРАМЕТРИ НА КРЪВТА ПРИ ПОЛОВО НЕЗРЕЛИ МИШКИ СЛЕД СУБХРОНИЧНО ТРЕТИРАНЕ С КОБАЛТОВ ХЛОРИД

ИВЕЛИН ВЛАДОВ, ЕМИЛИЯ ПЕТРОВА, ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВА, АЛЕКСЕЙ А. ТИНКОВ, ОЛГА П. АЙСУВАКОВА, АНАТОЛИЙ В. СКАЛЬНЫЙ, ЙОРДАНКА ГЛУХЧЕВА

Резюме

Широкото използване на кобалт (Co) в храните, промишлеността и медицинските изделия изисква пълно изясняване на неговите биологични ефекти върху тъканите и органите. Целта е да се направи оценка на метаболитните промени в серума на полово незрели мишки след субхронично третиране с CoCl_2 . Два-три дни преди раждането бременни ICR мишки са подложени на въздействие с кобалтов хлорид в дневна доза от 75 мг /кг телесно тегло ($\text{CoCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$) и третирането е продължило до 25 или 30 ден след раждането. Съединението е разтворено и прието чрез питейната вода. ICP-DRC-MS анализът показва значително повишени Co^{2+} в серума и разнообразни промени в метаболитните параметри при 25 и 30-дневното потомство след въздействието с CoCl_2 . При 25-дневните мишки нивата на холестерол и урея са значително повишени, докато HDL-C и LDL-C са понижени. При третираните с Co мишки на 30 ден LDL-C и триглицеридите са значително увеличени, докато общото ниво на холестерола остава непроменено. Алкалната фосфатаза е значително намалена при 25-дневните експериментални мишки. Нивото на глюкоза в кръвта на третираните с Co животни, остава близко до нетретираните контроли. Общото белтъчно съдържание е леко увеличено при 30-дневните мишки. Прилагането на Co намалява съдържанието на албумин и съотношението албумин/глобулин, но значително увеличава съдържанието на глобулин. При прилагането на Co се установява силна корелация между нивата на холестерол, урея и HDL-C. На 25 ден, при животните третирани с Co се установява обратна зависимост между стойностите на алкална фосфатаза и албумин и между нивата на триглицериди, глобулин и общо белтъчно съдържание. Субхроничното прилагане на CoCl_2 при полово незрели мишки предизвика значителни промени в ключовите метаболитни параметри, което предполага възможни допълнителни нарушения в енергийния метаболизъм, остеогенезата и репродукцията.

Ключови думи: кобалт, холестерол, урея, алкална фосфатаза, серумни протеини, полово незрели мишки

N, N-ДИМЕТИЛАЦЕТАМИД, РАЗТВОРИТЕЛ ОДОБРЕН ОТ FDA, ДЕЙСТВА ПОСТМЕЙОТИЧНО КАТО ПОВЛИЯВА СПЕРМАТОГЕНЕЗАТА И ПРИЧИНЯВА ИНФЕРТИЛИТЕТ ПРИ ПЛЪХОВЕ

НУПУР КЕРА, ЧАФИК ГАЙОР, АННА К. ЛИНДХОЛМ, ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВА, НИНА АТАНАСОВА, ФРАНЦ Е. ВЕБЕР

Резюме

N, N-диметилацетамидът (ДМА) е разтворител, одобрен от FDA, широко използван във фармацевтичната индустрия за улесняване на разтворимостта на липофилни лекарства с високо молекулно тегло и ниска разтворимост във вода. Въпреки това, цитотоксичните ефекти на ДМА пораждат безпокойство относно използването му в клиничната практика. В настоящото проучване разглеждаме ефекта на ДМА върху сперматогенезата. Мъжки плъхове порода Sprague Dawley са инжектирани интраперитонеално веднъж седмично, в доза от 862 мг/кг в продължение на 8 седмици. Анализът на репродуктивните параметри разкрива, че третираните с ДМА животни показват дефекти в образуването на сперматидите в тестиса, с характеристиките на олигозооспермия. Наблюдава се намалено количество сперматозоиди в епидидимиса, съпроводено с нарушения в морфологията им. Организацията на митохондриите и микротубулите в сперматозоидите е значително променена от ДМА. Това нарушава движението на сперматозоидите, като по този начин намалява общата и прогресивната им подвижност. Като резултат третирането с ДМА води до нарушения във фертилитета. Нашите резултати показват, че въздействието с ДМА има отрицателен ефект върху сперматогенезата и води до безплодие при мъжки плъхове чрез инхибиране на постмейотичните стадии от сперматогенното развитие. Следователно, употребата на ДМА при хора трябва да бъде наблюдавана внимателно.

Ключови думи: N N-диметилацетамид, репродуктивна токсикология, фертилитет при мъжа

ОБРАТИМ КОНТРАЦЕПТИВЕН ПОТЕНЦИАЛ НА ОДОБРЕНОТО ОТ FDA ВЕЩЕСТВО N, N -ДИМЕТИЛАЦЕТАМИД ПРИ МЪЖКИ ПЛЪХОВЕ

КЕРА НУПУР, ГАЙОР ЧАФИК, ЛИНДХОЛМ АННА К, ПАВЛОВА ЕКАТЕРИНА, АТАНАСОВА НИНА, ВЕБЕР ФРАНЦ

Резюме

Разработването на ефективно мъжко контрацептивно средство остава предизвикателство. Настоящото проучване оценява потенциала на N, N-диметилацетамид (ДМА), одобрен от FDA разтворител, като мъжки контрацептивен агент. Мъжки плъхове порода Sprague Dawley, инжектирани с ДМА за период от 8 седмици (една инжекция седмично), показват значително изменение на репродуктивните параметри. Освен това, третираните с ДМА животни показват дозо-зависим инферилитет, тъй като не се раждат малки, въпреки правилното чифтосване между женските и мъжките индивиди, третирани с ДМА. При прекратяване на въздействието с ДМА за период от 8 седмици (след първоначалното инжектиране) репродуктивните параметри се възстановяват до нормални стойности. Освен това, фертилитетът е възстановен, тъй като се раждат малки в групите, където третирането с ДМА е спряно. Всички тези промени не оказват влияние върху нивата на репродуктивните хормони ФСХ, ЛХ и тестостерон. Вzeti заедно, нашите резултати показват, че ДМА действа по обратим и нехормонален начин за постигане на контрацепция при плъхове. Следователно употребата на ДМА може за кратко време да доведе до евтина и по-безопасна възможност за мъжка контрацепция.

Ключови думи: ВЕТ инхибитор, бромодомен (BRD), разтворител, мъжка контрацепция, плъх, фертилитет

ПЕРИНАТАЛНОТО И РАННОТО ИЗЛАГАНЕ НА КОБАЛТ ПОВЛИЯВА МЕТАБОЛИЗМА НА ЕСЕНЦИАЛНИТЕ МЕТАЛИ ПРИ НЕЗРЕЛИ ICR МИШКИ

АНАТОЛИЙ В. СКАЛЬНЫЙ, ЙОРДАНКА ГЛУХЧЕВА, ОЛГА П. АЙСУВАКОВА, ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВА, ЕМИЛИЯ ПЕТРОВА, ПАВЕЛ РАШЕВ, ИВЕЛИН ВЛАДОВ, РОЗА А. ШАКИЕВА, МАЙКЪЛ АШНЕР, АЛЕКСЕЙ А. ТИНКОВ

Резюме

Целта на настоящото проучване е да се оцени ефекта на третирането с кобалт (Co) върху разпределението на желязо (Fe), мед (Cu), манган (Mn) и цинк (Zn) в тъканите, както и върху серумните нива на хепцидин при полово незрели мишки (18, 25, 30 дневни). Бременни мишки са третирани с кобалтов хлорид ($\text{CoCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$), разтворен в питейна вода, в доза 75 мг/кг телесно тегло, започвайки третирането 3 дни преди раждането и продължавайки в периода на лактация. След отбиването (на ден 25) потомството е отделено и настанено в отделни клетки и третирането с CoCl_2 в доза 75 мг/кг телесно тегло е продължило до 30 постнатален ден. Оценката на нивата на металите в тъканите е извършена чрез индуктивно свързана мас-спектрометрия с индуктивно свързана плазма (ICP-MS). Нивото на серумен хепцидин е анализирано чрез ензимно свързан имуносорбентен анализ (ELISA). Излагането на кобалт води до време- и дозозависимо повишаване на стойностите на Co в бъбреци, слезка, черен дроб, мускули, еритроцити и серум на 18, 25 и 30 ден. Паралелно с увеличаване нивата на Co, излагането на CoCl_2 води до значително натрупване на Cu, Fe, Mn и Zn в изследваните тъкани, като ефектът е най-силно изразен при 25-дневните мишки. Третирането с кобалт повишава значимо серумните нива на хепцидин само при 18-дневни мишки. Получените данни показват, че третирането с Co може да промени метаболизма на есенциалните метали *in vivo*.

Ключови думи: кобалт, желязо, мед, хепцидин, токсичност