



DOI: 10.22363/2313-0245-2017-21-4-402-407

ВОСПАЛЕНИЕ И МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ. ЧТО ОБЩЕГО?

Н.Г. Кульченко

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Все авторы единогласно выделяют идиопатическую форму мужского бесплодия, которая тяжело поддается коррекции. **Цель исследования:** выявить дополнительные звенья патогенеза идиопатического мужского бесплодия. **Материалы и методы:** были обследованы 24 (54,5%) мужчин с идиопатической необструктивной азооспермией. Группу сравнения составили 20 (45,5%) здоровых добровольцев мужского пола. С целью выявления дополнительных звеньев патогенеза патоспермии определялась функциональная активность лейкоцитов периферической крови пациентов. **Результаты:** у пациентов с патоспермией достоверно больше общее количество и скорость продукции активных форм кислорода лейкоцитами за выбранный интервал времени по сравнению со здоровыми мужчинами ($p < 0,05$). **Заключение:** одной из причин необструктивной азооспермии является хроническое воспаление, которое вызывает оксидативный стресс.

Ключевые слова: активность лейкоцитов, идиопатическое необструктивное мужское бесплодие, оксидативный стресс

Контактная информация: Кульченко Нина Геннадьевна — кандидат медицинских наук, врач-уролог, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института РУДН, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая 8.

SPIN — 1899-7871, orcid.org/0000-0002-4468-3670

Актуальность. Наличие в мужском репродуктивном тракте микроорганизмов, особенно условно-патогенной флоры, которая, возможно, влияет на фертильность спермы, активно обсуждается в последнее время специалистами [1—3]. Роль бактерий, ответственных за колонизацию мужского уrogenитального тракта, а не его инфицирование, при ухудшении параметров спермы вызывает больше всего споров [4, 5]. Однако молекулярный механизм повреждения сперматозоидов, в данной ситуации сложный и многофакторный, и до сих пор вызывает спор у специалистов. Некоторые авторы считают, что прямое взаимодействие бактерий и гамет влияет на морфологию сперматозоидов и, следовательно, на их оплодотворяющую способность [3, 5]. Другие авторы показали, что при инфекциях мужского репродуктивного тракта возникает разрушение гемато-тестикулярного барьера, что влечет за собой как апоптоз клеток сперматогенного эпителия, так и возникновение аутоиммунного бесплодия [2, 6].

Однако все авторы единогласно выделяют идиопатическую форму бесплодия [7, 8]. Когда нет, несмотря на старания специалистов, видимых причин патоспермии [5, 9]. Следовательно, пациент не получает патогенетически обоснованную терапию [5, 9, 10]. Статистически на долю идиопатического мужского беспло-

дия приходится до 20% [6, 7, 10]. И, конечно, эти пациенты являются самыми сложными для подбора медикаментозного лечения infertility.

Цель работы: выявить дополнительные звенья патогенеза идиопатического мужского бесплодия.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 44 человека в возрасте от 18 до 46 (32 ± 14) лет. Из них 24 (54,5%) мужчины жаловались на отсутствие беременности супруги более 12 месяцев. Эти пациенты составили первую группу исследования. Во вторую группу исследования было включено 20 (45,5%) здоровых добровольцев мужского пола.

Критериями включения пациентов в исследования были: возраст пациентов до 46 лет, установленный факт бесплодия без контрацепции, отсутствие патологии со стороны половой партнерши, отсутствие в анамнезе двусторонних поражений яичек, отсутствие гипоплазии яичек с двух сторон.

В исследование не включали пациентов с обструктивной формой бесплодия, с заболеваниями, передающимися половым путем, с варикоцеле, с выявленными генетическими и эндокринными факторами бесплодия, с тяжелой сопутствующей патологией на момент обследования.

В объем обязательного клинического исследования всех пациентов входили: сбор анамнеза, стандартные клинико-лабораторные методы, определение гормонального профиля, двукратное исследование эякулята. Методом MAR определяли процент сперматозоидов, покрытых атиспермальными антителами, производили ультразвуковое исследование (УЗИ) предстательной железы, органов мошонки.

С целью выявления дополнительных звеньев патогенеза патоспермии определялась функциональная активность лейкоцитов периферической крови пациентов (производили забор 5 мл крови из кубитальной вены), которую изучали по регистрации люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) лейкоцитов, стимулированной опсонизированным зимозаном. При этом в качестве измеряемых параметров использовали амплитуду и светосумму хемолюминесценции лейкоцитов:

— амплитуда хемолюминесценции лейкоцитов характеризует скорость продукции активных форм кислорода (АФК);

— светосумма отражает общее количество образующихся АФК за выбранный интервал времени.

Пациентам первой группы исследования по показаниям мы выполняли биопсию яичка. Биопсийный материал подвергался стандартной гистологической проводке с последующей окраской срезов гематоксилином и эозином.

Протокол настоящего исследования был одобрен решением этического комитета медицинского института РУДН (№ 7 от 22.09.2016). Информированное согласие на обработку персональных данных у всех пациентов получено.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием электронных таблиц Excel и программы Statistica 6.0. При этом использовались следующие показатели: среднее значение (M) и среднеквадратичное отклонение (δ). Оценивались общепринятые критерии оценки информативности теста: чувствительность, специфичность, диагностическая эффективность. Оценку достоверно-

сти различий между количественными показателями выполняли с помощью критерия Манна—Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера или χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У всех 24 человек, предъявлявших жалобы на отсутствие беременности у партнерши более 12 месяцев, по результатам спермограммы была выявлена необструктивная азооспермия. Анамнез жизни пациентов был не отягощен, мужчины отрицали травмы, эпидемический паротит, хирургические вмешательства на половых органах. Результаты клинического исследования не выявили каких-либо грубых отклонений от нормы: общее количество лейкоцитов периферической крови — $6,4 \pm 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$, отсутствует бактериурия, не зафиксирована лейкоспермия. При ультразвуковом исследовании органов мошонки структурной патологии не выявлено (эхогенность яичка средняя, гипо- и гиперэхогенных участков в нем не выявлено, вены правого и левого семенного канатика диаметром 2 мм, при пробе Вальсальвы до 3 мм, без признаков смены направления кровотока). Всем пациентам группы исследования был установлен диагноз идиопатическая не обструктивная азооспермия.

Длительность заболевания более 12 месяцев отмечали 6 (25%) человек, от 12 до 36 месяцев — 15 (62,5%) пациентов, более 36 месяцев — 3 (12,5%) мужчин.

Большая часть пациентов группы исследования находились в возрасте от 20 до 30 лет — 12 (50%) человек. В возрасте от 18 до 19 лет был 1 (4,1%) пациент, в возрасте от 31 до 40 лет было 8 (33,3%) мужчин, и 3 (12,6%) человека были в возрасте старше 40 лет.

Интенсивность (амплитуды) люминол-зависимой хемилюминесценции лейкоцитов периферической крови у пациентов с идиопатической азооспермией составила $40,3 \pm 0,5$ отн. ед., у здоровых доноров — $9,04 \pm 0,46$ отн. ед. ($p < 0,05$) (рис. 1).

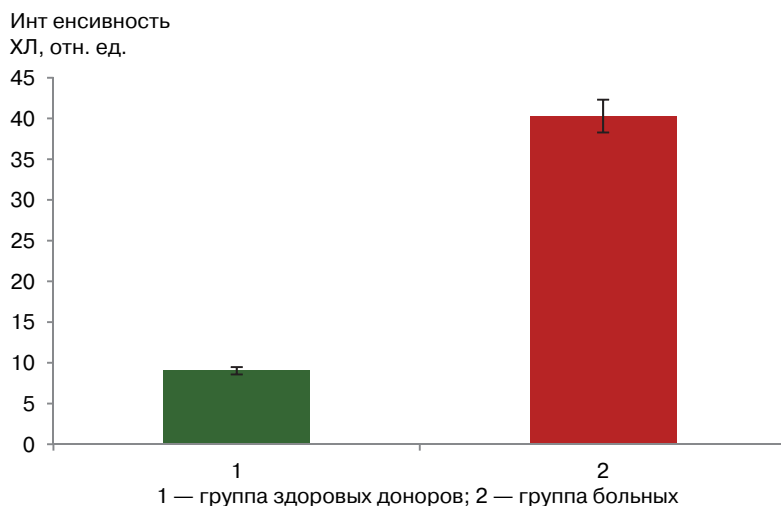


Рис. 1. Интенсивность (амплитуда) люминол-зависимой хемилюминесценции лейкоцитов периферической крови здоровых мужчин (1) и больных (2)

Таким образом, скорость продукции АФК (оказывающие повреждающее действие на ткань яичка и сперматогенез) лейкоцитами у пациентов с патоспермией достоверно больше у больных с инфертильностью по сравнению со здоровыми мужчинами.

Светосумма люминол-зависимой хемилюминесценции лейкоцитов периферической крови у пациентов с идиопатической азооспермией составила $56\,463,43 \pm 0,58$ отн. ед./с, у здоровых доноров — $26\,122,62 \pm 0,36$ отн. ед./с ($p < 0,05$). Следовательно, у пациентов с патоспермией достоверно больше не только скорость продукции АФК лейкоцитами периферической крови, но и общее количество АФК за выбранный интервал времени по сравнению со здоровыми мужчинами.

Всем пациентам первой группы с целью выявления участков сперматогенеза и оценки резерва репродуктивной функции была выполнена биопсия яичка. При гистологическом исследовании срезов с помощью световой микроскопии было выявлено нарушение сперматогенеза (тотальная или субтотальная герминальная аплазия) на фоне хорошо развитой и даже несколько гиперплазированной интерстициальной ткани с увеличением количества клеток Лейдига. В периваскулярном пространстве была зафиксирована лейкоцитарная инфильтрация и наличие плазматических клеток, что напрямую свидетельствует о хроническом воспалении в паренхиме яичка, и косвенно — о нарушении гемато-тестикулярного барьера.

Таким образом, биопсия яичка доказывает первичный характер поражения половых клеток. Кроме того, биопсия в этих случаях дает возможность установить наличие той или иной степени нарушений сперматогенеза, а главное — определить направление процесса в сторону прогрессирования или обратного развития. Увеличение количества клеток Лейдига в интерстиции яичка можно рассматривать как компенсаторное явление. Следовательно, этот факт свидетельствует о нормальном функционировании компонентов гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси и продукция тестостерона. По всей вероятности, нарушена обратная связь в регуляции этой оси, так как тестостерон не поступает в половые клетки и включается компенсаторный его синтез.

Мужское идиопатическое бесплодие, бесспорно, является предметом всестороннего изучения. Для успешного лечения пациентов этой категории необходимо тщательно оценивать причины патоспермии. Особенно важно у мужчин с тяжелой формой олигоастенотератозооспермией и секреторной азооспермией прогнозировать резервную функцию яичек. Наиболее полный ответ на эти вопросы может дать гистологический анализ ткани яичка. Полученные структурно-функциональные данные морфологического состояния клеток сперматогенеза, гемато-тестикулярного барьера позволят в дальнейшем обозначить вектор в поиске адекватного лечения (прежде всего консервативного), а также возможной профилактики нарушения фертильности спермы.

ВЫВОДЫ

1. Функциональная активность лейкоцитов пациентов с инфертильностью достоверно в 4,3 раза ($P < 0,05$) выше, чем у здоровых мужчин.

2. Одной из причин необструктивной азооспермии является хроническое воспаление, которое вызывает оксидативный стресс.

3. Учитывая выявленные патогенетические факторы мужского бесплодия, пациентам показана противовоспалительная и антиоксидантная терапия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Fraczek M., Kurpisz M.* Mechanisms of the harmful effects of bacterial semen infection on ejaculated human spermatozoa: potential inflammatory markers in semen // *Folia Histochem Cytobiol.* 2015. V. 53. № 3. P. 201—217.
2. *Isaiah I.N., Nche B.T., Nwagu I.G., Nnanna I.I.* Current studies on bacteriospermia the leading cause of male infertility: a protégé and potential threat towards means extinction // *N Am J Med Sci.* 2011. № 3. P. 562—564.
3. *Lu Y., Bhushan S., Tchatalbachev S.* Necrosis is the dominant cell death pathway in uropathogenic *Escherichia coli* elicited epididymo-orchitis and is responsible for damage of rat testis // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 1. P. 529—549.
4. *Havrylyuk A., Chopryak V., Boyko Y.* Cytokines in the blood and semen of infertile patients // *Cent Eur J Immunol.* 2015. V. 40. № 3. P. 337—44.
5. *Schulz M., Sánchez R., Soto L.* Effect of *Escherichia coli* and its soluble factors on mitochondrial membrane potential, phosphatidylserine translocation, viability, and motility of human spermatozoa // *Fertil Steril.* 2010. № 94. P. 619—623.
6. *Jungwirth A., Giwercman A., Tournaye H.* European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update // *Eur Urol.* 2012. № 62. P. 324—332.
7. *Каприн А.Д., Костин А.А., Кульченко Н.Г., Фомин Д.К., Алиев А.Р.О.* Диагностика идиопатического бесплодия. Что нового? // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2014. № 2. С. 3.
8. *Кульченко Н.Г., Костин А.А., Самсонов Ю.В., Демяшкин Г.А., Москвичев Д.В.* Прогнозирование резервной функции яичек у пациентов с необструктивной азооспермией // Исследование и практика в медицине. 2016. Т. 3. № 3. С. 42—48.
9. *Громов А.И., Буйлов В.М.* Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. 544 с.
10. *Дендеберов Е.С., Виноградов И.В.* Опыт применения биоконплекса «Андродоз» для фертилизации больных с идиопатической патоспермией // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 41. С. 24—27.

DOI: 10.22363/2313-0245-2017-21-4-402-407

INFLAMMATION AND MALE INFERTILITY. WHAT'S IS COMMON?

N.G. Kulchenko

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract. All researchers identify the idiopathic forms of male infertility, which can hardly be corrected. **Objectives:** to identify additional links to pathogenesis of idiopathic male infertility. **Materials and methods** of research: were examined 24 (54,5%) men with idiopathic non obstructive azoospermia. The comparison group was formed by 20 (45,5%) healthy male volunteers. In order to identify additional links of pathospermia pathogenesis, was determined the leucocytes activity in peripheral blood of patients.

Results: in patients with pathospermia reliably more total number of WBC and higher production speed of reactive oxygen species by leukocytes for the selected time interval, in comparison with healthy men ($p < 0,05$).

Conclusion: one of the reasons of non-obstructive azoospermia is chronic inflammations, which induce oxidative stress.

Key words: leucocytes activity, idiopathic non obstructive male infertility, oxidative stress

REFERENCES

1. Fraczek M., Kurpisz M. Mechanisms of the harmful effects of bacterial semen infection on ejaculated human spermatozoa: potential inflammatory markers in semen. *Folia Histochem Cytobiol.* 2015 53(3):201—17.
2. Isaiah I.N., Nche B.T., Nwagu I.G, Nnanna I.I. Current studies on bacteriospermia the leading cause of male infertility: a protégé and potential threat towards means extinction. *N Am J Med Sci.* 2011. № 3. P. 562—564.
3. Lu Y., Bhushan S., Tchatalbachev S. Necrosis is the dominant cell death pathway in uropathogenic *Escherichia coli* elicited epididymo-orchitis and is responsible for damage of rat testis. *PLoS One.* 2013. V. 8. № 1. P. 529—549.
4. Havrylyuk A., Chopyak V., Boyko Y. Cytokines in the blood and semen of infertile patients. *Cent Eur J Immunol.* 2015. V. 40. № 3. P. 337—44.
5. Schulz M., Sánchez R., Soto L. Effect of *Escherichia coli* and its soluble factors on mitochondrial membrane potential, phosphatidylserine translocation, viability, and motility of human spermatozoa. *FertilSteril.* 2010. № 94. P. 619—623.
6. Jungwirth A., Giwercman A., Tournaye H. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol.* 2012. № 62. P. 324—332.
7. Kaprin A.D., Kostin A.A., Kul'chenko N.G., Fomin D.K., Aliev A.R.O. Diagnosis of idiopathic infertility. What's new? *Bulletin of the Russian research center of roentgenology and radiology*, Ministry of health of Russia. 2014. № 2. C. 3.
8. Kulchenko N.G., Kostin A.A., Samsonov Ju.V., Demjashkin G.A., Moskvichev D.V. Forecasting reserve testicular function in patients with non-obstructive azoospermia. *Study and practice in medicine.* 2016. T. 3. № 3. C. 42—48.
9. Gromov A.I., Bujlov V.M. Radiation diagnostics and therapy in urology: national manual. M.: GOJeTAR-Media. 2011. 544 c.
10. Denderberov E.S., Vinogradov I.V. Experience with the use of biocomplex “Andradas” for fertilization in patients with idiopathic pathospermia. *Effective pharmacotherapy.* 2014. № 41. C. 24—27.