

## РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В РОЗВИТКУ БЕЗПЛІДДЯ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ

Суварян А.Л.

Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова

Варикозне розширення вен лозовидного сплетіння – варикоцеле – має не тільки медичне, але й велике соціальне значення, оскільки негативно впливає на сперматогенез і призводить до чоловічого безпліддя. Варикоцеле характеризується розширенням, застоєм і високим тиском у венах лозовидного сплетіння [1]. Зустрічається, за даними різних авторів, у 3,9 – 39,6% в дорослій чоловічій популяції, у хлопчиків до 15 років у 0,7 – 16,2% [2,3,4]. В наших дослідженнях ця величина склала 12% [5]. Порушення сперматогенезу у дорослих хворих на варикоцеле виявлено у 20%–83% спостережень [6,7]. Серед чоловіків, які страждають на безпліддя, хворі на варикоцеле складають від 19% до 41% [8,9]. Корекція варикоцеле призводить до покращення параметрів сперми у 50–80% хворих [10,11]; частота настання вагітності – 31–71% [12,13]; значно збільшується частота випадків вагітності і народжуваності при внутрішньоматковій інсемінації [14]. У світлі цих даних, вважається, що варикоцеле впливає на народжуваність і є найбільш важливою причиною безпліддя, яку можна лікувати хірургічним шляхом. Механізми розвитку варикоцеле, які призводять до прогресивного погіршення сперматогенної, і в подальшому, гормональної функції яєчок, до цих пір невідомі. Були запропоновані різні гіпотези для пояснення ушкодження яєчок при варикоцеле: підвищення температури, збільшення або зменшення тестикулярного кровотоку, рефлюкс і токсичний вплив метаболітів нирок або надниркових залоз, гіпоксія і гормональні порушення, аутоімунні дефекти, акросомальні реакції, оксидативний стрес і апоптоз – це лише деякі з чинників, що впливають на патофізіологію варикоцеле [15].

Чисельними дослідженнями на тваринах і людях доведений зв'язок варикоцеле з підвищенням температури калитки. Температура калитки відображає температуру яєчка. При варикозному розширенні вен сім'яного канатика, в результаті розладу кровообігу яєчка, порушуються процеси терморегуляції у всій калитці, порушуючи фун-

кцію обох яєчок. Чим тяжчий процес, тим вища температура шкіри калитки.

Стан терморегуляції калитки вивчений О.В. Люлько і співавт. (1985) у 198 хворих на варикоцеле [16], 30 здорових чоловіків того ж віку та професії і 24 пацієнтів з пахвинно-калитковою грижею. Аналіз отриманих результатів показав, що і у здорових чоловіків, і у хворих з пахвинно-калитковою грижею температура шкіри калитки біля її кореня з обох сторін дорівнює 34,8 – 35,6°C, біля нижнього полюса яєчка 34,2 – 34,8°C. Температура шкіри калитки майже у всіх випадках на 0,1 – 0,2°C була вища з лівого боку. Ця закономірність зберігалася і у хворих з пахвинно-калитковою грижею, незалежно від того, з якого боку розвивався патологічний процес. Аналізуючи ці дані, можна зробити висновок, що незначна травматичність сім'яного канатика грижовим мішком і його вмістом не порушує терморегуляцію калитки і, як бачимо, функції яєчка. У 57 хворих на варикоцеле I ступеня температура шкіри калитки біля її кореня і нижнього полюса яєчка з обох сторін була такою ж, як у здорових. Тільки у 4 хворих, у яких відмічались неприємні суб'єктивні відчуття, температура шкіри калитки біля її кореня і нижнього полюса була підвищена на 0,5 і 0,2°C відповідно. У 58 з 87 хворих на варикоцеле II ступеня температура шкіри калитки біля її кореня на здоровому боці була 34,5 – 36,0°C, тобто виявилася відповідно на 0,3 – 0,5 °C і 0,4 – 0,8°C вища, ніж у здорових. Температура шкіри калитки біля нижнього полюса яєчка у хворих тієї ж групи була в середньому 34,5 – 34,9°C на здоровій і 34,7 – 35,4°C на ураженій стороні, тобто на 0,3 – 0,5°C вища, ніж у здорових. У 32 з 54 хворих з варикоцеле III ступеня температура шкіри калитки біля її кореня була вища норми в середньому на 0,6 – 0,8°C на здоровій і на 0,8 – 1,0°C на ураженій стороні. Біля нижнього полюса яєчка температура шкіри калитки була вища норми на 0,6 – 0,8°C з обох сторін. У одного хворого температура шкіри калитки, як біля кореня, так і біля нижнього полюса яєчка була на 1°C нижча норми. Таким чином,

при варикоцеле в результаті розладу кровообігу яєчка, порушуються процеси терморегуляції у всій калитці. Чим тяжчий процес, тим вища температура шкіри калитки.

При варикоцеле I ступеня в самій сім'яній залозі температура не підвищується. Було встановлено підвищення температури в області діафрагми яєчка і в оточуючій сім'яну залозу каймі, тобто в області розташування сплетіння вітей сім'яної вени навколо сім'яного канатика, і венозних кровоносних судин навколо сім'яних залоз. Не зважаючи на те, що підвищення температури в сім'яній залозі не відмічається, підвищення температури в оточуючій її каймі, на думку авторів, може справити суттєвий вплив на сперматогенез сім'яних канальців, що розташовані поблизу.

Amiel J.P. et al. (1976p) [17] показали, що при термографії калитки має місце симетрична і стабільна термографічна картина у здорових (між 32,5 і 34,5), а при патологічних станах (олігоастеноспермія пов'язана з варикоцеле зліва) має місце двостороннє підвищення температури калитки, яке нормалізується після перев'язки яєчкової вени. Двостороннє підвищення температури калитки при варикоцеле, у порівнянні з контрольною групою, відмічають Zorgniotti Z. et al. (1973p) [18], Goldstein M et al. (1989p) [19]. Цікаво відзначити, що при цілодобовому вимірюванні у здорових чоловіків температура калитки змінюється в широких діапазонах, в залежності від активності. Мінімальна температура калитки у деяких хворих на варикоцеле у порівнянні зі здоровими – дещо підвищується [20].

Є деякі суперечливі повідомлення. Так, Mieusset R. et al. (1987p) [21] при порівнянні температури калитки безплідних чоловіків з варикоцеле і без варикоцеле різниці не виявив. Lund L. et al. (1996p) [22] у своїх дослідженнях також не знайшли різницю в температурі калитки при патологічній спермі у хворих з і без варикоцеле. Lerchl A. et al. (1993p) [23] відзначили покращення показників спермограми, але температура калитки не змінилась.

У підлітків з II–III ст. варикоцеле має місце значне двостороннє підвищення температури калитки в положенні стоячи і лежачи. Цікаво, що у дорослих, в положенні стоячи, температура калитки знижується з обох сторін і у хворих на варикоцеле і у контрольної групи [18,19], а у підлітків підвищується температура іпсилатеральної половини калитки, і тільки у хворих з варикоцеле.

У тих підлітків, у кого в положенні стоячи температура калитки не нижча ніж 1,4° С у порівнянні з аксиальною температурою, є значне відставання у розмірах яєчка. Після вдалого оперативного лікування – температура калитки значно зменшується, а розміри яєчка збільшуються [24].

Procope B.J. (1965p) [25], Robinson D. (1968p) [26] виявляли зменшення сперматогенезу через 5–9 тижнів після безпосереднього підвищення температури в області калитки.

При експериментально викликаному варикоцеле (ЕВВ) у тварин відмічали двостороннє підвищення температури калитки, посилення кровотоку яєчок і зниження сперматогенезу, які відновлюються після перев'язки яєчкової вени [26–30]. Пізніше показали, що зміни на контрлатеральній стороні калитки при ЕВВ не обумовлені іпсилатеральним яєчком [31,32]. Після створення ЕВВ у щурів, для виключення впливу лівого яєчка на контрлатеральне яєчко, проводили іпсилатеральну орхектомію і, для виключення рефлекторного фактора, проводили симпатекутомію зліва. При цьому відмічалось посилення кровотоку і підвищення температури калитки. Ці повідомлення суперечать повідомленням, які зниження сперматогенезу в контрлатеральному яєчку при ЕВВ пояснювали імунологічним впливом іпсилатерального яєчка [33].

Nagler H.M. et al. (1987p) [34] показали зміни в мікросудинному кровотоці яєчок щурів після ЕВВ. Choi H. et al. (1990p) [35] показали, що ЕВВ призводить до дисфункцій яєчок. Підвищення температури яєчок у тварин асоціюється з порушенням сперматогенезу при гістологічному дослідженні і зниженні якості сперми [36,37]. Goldstein M. et al. (1989p) [19] виміряли температуру в яєчку і показали, що при лівосторонньому варикоцеле температура яєчок підвищується з двох сторін. Дослідники також виміряли температуру поверхні калитки і відзначили, що вона корелюється з температурою яєчка.

Механізм порушення сперматогенезу теплом не зрозумілий. Про прямиий пошкоджуючий вплив на ядерні структури на рівні сім'яних канальців говорили Nakamura N. et al. (1987p) [38]; Fujisawa M. et al. (1989p) [39]; Nishiyama H. et al. (1998p) [40]. Fujisawa M. et al. (1999p) [41] повідомили про двостороннє зниження на 50% специфічної активності ДНК полімерази  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  при лівосторонньому варикоцеле, у порівнянні з контрольною групою без варикоцеле.

Чисельними дослідженнями підтверджено, що пошкоджуюча дія тепла на сперматогенез здійснюється шляхом індукції апоптозу. Багатьма експериментальними роботами доведений вплив гіпертермії на посилення апоптозу гермінативних клітин. Y. Yin et al. (1997р) [42] у щурів і мишей викликали експериментальний крипторхізм і показали, що з 7 дня в ячку значно збільшується число апоптотичних клітин. Cindy M. et al. (2000р) [43] показали, що при нетривалій дії тепла на ячки мишей значно посилюється апоптоз гермінативних клітин. Апоптозу передують перерозподіл проапоптотичного білка Вах в перинуклеарну зону і збільшується рівень антиапоптотичного білка Bcl-2. Yan-He Lue et al. (2002р) [44] в експериментах на макаках показали, що погіршення якості сперми під дією помірної гіпертермії здійснюється шляхом посилення апоптозу гермінативних клітин. Повне відновлення сперматогенезу здійснюється через 12 тижнів після дії тепла. Amiya P. et al. (2003р) [45] у своїх дослідках на мишах показали, що при апоптозі, індукованому гіпертермією, окрім перерозподілу Вах в перинуклеарній зоні і активізації мітохондріального шляху апоптозу, Вах накопичується і в ендоплазматичному ретикулумі, активуючи цей шлях апоптозу. Вони також на *gld* (generalized lymphoproliferation disease) мишах з FasL-дефектом показали, що, індукований гіпертермією апоптоз у цих мишей не блокується. Y. Vera et al. (2004р) [46] у своїх дослідках на *gld* та *lpr* (lymphoproliferation complementing) мишах з відсутністю і дефектами Fas L і Fas підтвердили той факт, що активація апоптозу походить по мітохондріальному шляху. У цей час продовжуються дослідження, направлені на уточнення молекулярного механізму індукції і розвитку апоптозу під дією гіпертермії.

Роль апоптозу в пошкодженні тканини яєчка і порушенні сперматогенезу до кінця не з'ясована.

Існує два різних види клітинної смерті у тварин – апоптоз і некроз. Апоптоз пішов від грецького слова «Аро-ТНЭ-SIS», яке означає «опадання листя восени» [47]. Рівновага між апоптозом і мітозом регулює необхідну кількість клітин в тканинах [48,49]. Наявність або відсутність запалення у тварин використовується як ознака, що дозволяє відрізнити апоптоз від некрозу. Некроз характеризується розривом цитоплазматичної і внутрішньоклітинної мембран, що призводить до руйнування органел, вивільнення лізосомальних ферментів і виходу вмісту цитоплазми в міжклітинний про-

стір. При апоптозі зберігається цілісність мембран, органели виглядають морфологічно інтактними, а продукти дроблення клітини, апоптозні тільця (або везикули), представляють собою окремі фрагменти, що оточені мембраною. Генетики визначили фізіологічні механізми регулювання апоптозу. Картина апоптозу у тварин – це перехід фосфатидилсерина з внутрішнього моношару цитоплазматичної мембрани в зовнішній моношар, зменшення об'єму клітини, зморщення цитоплазматичної мембрани, конденсація ядра (каріорексис та каріопікноз: каріорексис – маргінація гетерохроматина і утворення кільця із окремих брилок; пікноз – стискання ядер), розриви нитки ядерної ДНК і наступний розпад ядра на частини, фрагментація клітини на мембранні везикули з внутрішньоклітинним вмістом (апоптозні тільця) [50]. Апоптоз, форма клітинного самогубства, є активним процесом і потребує більшої кількості АТФ. Апоптоз в фізіологічних умовах знаходиться під контролем, і він посилюється при різних станах, які впливають на яєчко [51]. До посилення апоптозу призводять наступні стани: гормональна недостатність, крипторхізм, збільшення притоку крові до яєчок, місцеве підвищення температури в яєчках, гіпоксія внаслідок венозного стазу [51,52]. При тестикулярних дисфункціях виявлено високу активність апоптозу і було повідомлено про те, що погіршення сперматогенезу і гіосперматогенезу можуть бути пов'язані з неконтрольованим апоптозом [51].

Lin і співавтори показали збільшення апоптозу в зародкових клітинах при біопсії яєчок у хворих з ідіопатичною тестикулярною недостатністю, запропонували гіпотезу, що збільшення апоптотичних клітин може бути причиною тестикулярної дисфункції безпліддя [53]. Результати робіт Vacetti і співавторів показали, що в спермі у пацієнтів з варикоцеле апоптотичних клітин приблизно у сто разів більше, ніж у пацієнтів без варикоцеле, і це означає, що варикоцеле обумовлений апоптоз може мати критичну роль у розвитку безпліддя [54]. Şimşek і співавтори проводили біопсію яєчок під час варикоцелектомії і порівнювали з результатами біопсії у здорових. Вони у своїх дослідженнях показали, що у хворих з варикоцеле у тканинах яєчок апоптоз у сім разів вищий, ніж у здорових чоловіків [55]. Fujisawa і співавтори порівнювали рівень S-Fas в спермі пацієнтів з варикоцеле при олігоспермії, при олігоспермії без варикоцеле і у здорових людей. Рівень S-Fas був

низьким тільки в групі з варикоцеле. Це показує, що Fas/Fas-L система, яка є основною системою регулювання апоптозу в яєчках, активується, іншими словами, апоптоз посилюється. У цьому ж дослідженні рівень S-Fas збільшився, що вказує на те, що апоптоз знизився [56]. В багатьох дослідках, при експериментально викликаному варикоцеле, виявляли підвищення рівня апоптозу в гермінативних клітинах. Ці дослідки показали, що рівень супероксиддисмутази при варикоцеле збільшився і що вітамін Е та мелатонін, які знижують рівень супероксиддисмутази, знижують апоптоз зародкових клітин в яєчках [57]. Barqawi і співавтори показали, що значне збільшення апоптозу спостерігалось на 14 день, і досягло максимального рівня на 28 день [58]. Celik-Ozenci C. et al. (2006р) оцінили розподілення білка Fas системи в тканині яєчка щурів до і після створення експериментального варикоцеле і показали важливу роль цієї системи в розвитку апоптозу [59]. Gьrdal M. I. et al. (2008р) показали, що після експериментального варикоцеле збільшення апоптозу в кінці першого місяця було значним, і що апоптоз продовжував з часом збільшуватися. У зв'язку з цим пропонували раннє лікування варикоцеле для попередження можливих пошкоджень [60]. Fazlioglu A. et al. (2008р) відзначили, що індекс апоптозу в яєчках щурів на 14-й день з моменту створення варикоцеле збільшується майже в два рази, тобто з 0,15 до 0,25 у порівнянні з контрольною групою, і продовжує повільно рости до 28 дня, досягаючи 0,28. Не відмічено збільшення апоптозу у фіктивній групі у порівнянні з контрольною групою ні на 14 день, ні на 28 [61]. Ozturk U. et al. (2008р) відзначили, що при ЕВВ придатак значно зменшується у вазі і діаметрі сім'яних каналців, значно збільшується апоптоз в клітинах. Автори показали, що існує позитивна кореляція між пошкодженням придатка і тривалістю варикоцеле [62].

Хоча Barqawi A. et al. (2004р) не виявили значної різниці в контрлатеральному (правому) яєчку у порівнянні з контрольною групою, ми відзначили, що рівень апоптозу збільшився з обох сторін [63]. Визначено, що обидва яєчка при наявності варикоцеле страждають і на молекулярному рівні [57,64-66]. У наших дослідках активність апоптозу у всіх тварин з варикоцеле була значно вища у порівнянні з псевдо-оперованими, при цьому інтенсивність апоптозу була тим вища, чим більший був строк розвитку варикоцеле. Тобто, в контрольній групі індекс апоптозу склав 2–3%, у псевдо-оперованих

– в середньому 4% (очевидно за рахунок стресу, однак ці зміни, певно мають транзиторний характер). Після 1 і 3 міс. експерименту індекс апоптозу склав в середньому 6–8%, тоді як після 6 міс. розвивалось суттєве підвищення до 14–16% [67].

При варикоцеле порушується функція клітин Лейдіга, а це призводить до зниження продукції тестостерону. Під час розвитку експериментального варикоцеле у собак на 8 тижні радіоімунний аналіз показав зниження рівня тестостерону й збільшення концентрації пролактину в сироватці крові [68]. Зниження концентрації тестостерону в обох яєчках виявили при створенні експериментального варикоцеле (ЕВ) зліва у щурів [69], у той час як інше дослідження продемонструвало зниження тестостерону лише в одному яєчку [70]. При створенні одностороннього ЕВ у щурів, рівномірне і двостороннє зниження тестостерону, а також двох ферментів, що приймають участь в біосинтезі тестостерону (17 $\alpha$ ,20-десмолаза та 17 $\alpha$ -гідроксилаза) в яєчках спостерігали J. Rajfer et al. (1987р) [1]. В наших дослідженнях ми встановили, що експериментальний варикоцеле у щурів призводить до суттєвого зниження рівня тестостерону в сироватці крові: через 6 тижнів після оперативного втручання рівень гормону в сироватці крові склав  $7,0 \pm 0,71$  нмоль/л, що на 22% нижче контрольного рівня  $9.39 \pm 0,86$  нмоль/л. На 12–18 тижні розвитку експериментального варикоцеле була зареєстрована суттєво низька концентрація даного андрогену в сироватці крові дослідних щурів, яка склала  $2,04 \pm 0,23$  нмоль/л (майже на 77% нижче контрольного показника) [71].

Ці дані свідчать про те, що зниження концентрації тестостерону в сироватці крові тварин з ЕВ може бути обумовлено зниженням його синтезу. Раніше було зроблено припущення, що зниження тестостерону в яєчках при експериментальному варикоцеле у кролів може бути частково пояснено виснажуючою реакцією рівня тестостерону в сироватці крові після стимуляції хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) [72], і зменшенням чутливості клітин Лейдіга до ХГЛ у щурів при ЕВ [73]. При мультицентричному дослідженні ВОЗ, що вивчає вплив варикоцеле на фертильність, було відзначено, що концентрація тестостерону у чоловіків з варикоцеле у віці більше 30 років значно нижча, ніж у більш молодших чоловіків з варикоцеле; ця тенденція не спостерігалась у чоловіків без варикоцеле [74]. Дані результати вказують на детермінований, часозалежний вплив варикоцеле на функцію

клітин Лейдіга. У нормі, концентрація тестостерону має двохфазну відповідь на ХГЛ з початковим піком на 1–4 год. та іншим – на 36–96 год. Одне дослідження показало, що на початку пік тестостерон може бути незначним у чоловіків з варикоцеле, за рахунок пошкодження ферментів синтезу тестостерону, можливо, на рівні 17,20-ліази, що призводить до накопичення високої концентрації 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону у пацієнтів з варикоцеле після стимуляції з ХГЛ [75]. Зниження концентрації циркулюючого вільного тестостерону, підвищення естрадіолу, й підвищення рівня стероїд-зв'язуючого глобуліну спостерігали у пацієнтів з варикоцеле у порівнянні з контрольною групою [76]. Загалом ці дані вказують на те, що порушення концентрації вільного статевого стероїду може бути результатом внутрішнього дефекту в яєчках деяких чоловіків з варикоцеле. Однак, причина виникнення ендокринопатії або ефекту зниження сперматогенезу у пацієнтів з варикоцеле залишається незрозумілою. Не зважаючи на статистично значуще зниження тестостерону у деяких хворих з варикоцеле, багато дослідників повідомляють, що фактичне значення знаходиться у межах норми. Це може бути пов'язано з гіперплазією клітин Лейдіга, яка компенсує зниження синтезу тестостерону цими клітинами [77,78]. Інші дослідники повідомляють про відсутність суттєвих відмінностей в концентрації ФСГ, ЛГ, тестостерону та естрадіолу в периферичній і тестикулярній венозній крові у чоловіків з і без варикоцеле [79-81]. Крім того, зворотність гормональної дисфункції після варикоцелектомії залишається суперечливою. Деякі дослідники показали, що ніяких суттєвих відмінностей в концентрації тестостерону в передта післяопераційному періоді не виявлено [82,83]. Інші повідомляють про значні зміни в концентрації тестостерону в сироватці крові, особливо у пацієнтів з низьким рівнем перед операцією [84,85]. У деяких дослідженнях показують, що для визначення функціональних здібностей клітин Лейдіга тест стимуляції гонадотропінів гонадотропін-релізінг гормоном (ГРГ) більш чутливий, ніж стимуляція ХГЛ. У чоловіків з варикоцеле має місце надмірне реагування ЛГ і ФСГ за умов інфузії 4г ГРГ [86]. Виражена реакція була встановлена у чоловіків з олігозооспермією, у котрих концентрація сперматозоїдів була від 11 до 30х10<sup>6</sup>/мл. Дуже важливо ще й те, що у чоловіків з вираженою гонадотропною відповіддю на ГРГ покращилися параметри сперми після варикоцелектомії, незалежно від ступеня олігозооспермії. Hudson R.W. et al. (1996p) [87] по-

казали, що нормалізація відповіді ЛГ на ГРГ після варикоцелектомії є прогностичним фактором у підвищенні народжуваності після операції: тобто нормалізація корелює з більш високою частотою вагітності. Ці дані свідчать про те, що варикоцеле впливає на гіпоталамус-гіпофіз-гонададьну систему, і що у чоловіків з варикоцеле і порушеною функцією клітин Лейдіга при варикоцелектомії більш виражені покращення.

На сьогодні особливо цікавими є дослідження взаємовідносин між концентрацією статевих гормонів в плазмі крові та індукованою активністю мозку. У попередніх дослідженнях встановлений позитивний зв'язок рівня пролактину та тестостерону в плазмі крові з діяльністю мозку (особливо мозочку) під час розвитку сексуальної поведінки [88-90]. Рівень андрогенів у крові забезпечує регуляцію підтримки нормальної структури гіпокампу. Дослідження на щурах і мавпах показали, що видалення яєчка знижує щільність синаптичних контактів на дендритних шипиках СА1 пірамідних нейронів, що впливає на когнітивні функції й стан настрою [91,92]. Велика кількість робіт проведена в рамках дослідження впливу статевих гормонів під час критичних періодів розвитку мозку [93-97], визначені головні механізми за допомогою яких стероїдні гормони викликають постійні зміни в структурі та функціонуванні мозку під час статевої диференціації. Однак на сьогодні не має інформації про те, яким чином розвиток варикоцеле впливає на ЦНС – зокрема в гіпоталамо-гіпофізарній системі, як головному регуляторі сперматогенезу й продукції тестостерону. Яка ж роль ЦНС у розвитку патоспермії та безпліддя?

Нами було досліджено астрогліальну активність у деяких відділах мозку за умов експериментального варикоцеле у щурів [71].

У дослідних тварин під впливом варикоцеле у деяких відділах мозку наставала зміна кількості астроцитспецифічного білка S-100b. Так, кількість білка S-100b у мозочку тварин через 6 тижнів після операції збільшилась на 25% у порівнянні з контрольною групою, а через 12 та 18 тижнів вміст даного білка зріс на 40–42%.

Аналогічний зріст продукції S-100b, але більш суттєвий, ніж у мозочку, був зареєстрований нами у таламусі/гіпоталамусі щурів, у котрих відбувався розвиток експериментального варикоцеле.

Кількість S-100b у таламусі/гіпоталамусі щурів через 6 тижнів розвитку варикоцеле збіль-

шилась у два рази, а через 12 й 18 – вже у чотири.

У гіпокампі дослідних тварин достовірних змін у рівні S-100b не було визначено, хоча тестостерон має властивість впливати й на процеси пам'яті. Лише на шостому тижні відмічається тенденція до зниження кальцій-зв'язуючого білка. Однак, недостовірність цих даних є наслідком значного коливання у рівні S-100b у гіпокампі контрольних тварин (збільшення кількості тварин ( $n > 10$ ) у групах надасть більш вірогідні значення).

Отримані нами дані свідчать про те, що розвиток експериментального варикоцеле у щурів призводить також і до зміни вмісту ГФКБ у мозку досліджуваних щурів. Відмічається підвищення у три рази розчинної форми гліального фібрилярного кислого білка в мозочку через 6 тижнів розвитку варикоцеле, далі рівень даної форми білка залишається стабільно вище, у порівнянні з контрольним значенням. Високий рівень розчинної форми ГФКБ було визначено на фоні суттєвого зменшення (на 60%) кількості філаментної форми даного білка через 12 та 18 тижнів з моменту розвитку варикоцеле. Припускають, що розчинна форма ГФКБ набагато швидше може концентруватися у місцях пошкодження тканини, в порівнянні з нерозчинною формою. Також припускається, що розчинні мономери ГФКБ є проміжними формами між синтезом ГФКБ та включенням його в нерозчинні філаменти. Наявність різноманітних пулів ГФКБ та їх різної регуляції передбачає те, що вони не тільки пасивно відображають реактивний стан астроцитів, але і можуть бути включені у трансформацію цих клітин [98].

Рівень розчинного ГФКБ у гіпокампі щурів через 6 тижнів розвитку варикоцеле зазнає незначних змін – збільшується на 15%, натомість у таламусі/гіпоталамусі дослідних тварин через 6 тижнів після операції рівень цього білка підвищується у два рази. Проте через 12 та 18 тижнів спостерігається тенденція до відновлення рівня розчинної форми ГФКБ у гіпокампі та таламусі/гіпоталамусі.

## Список літератури

1. Rajfer J. Inhibition of testicular testosterone biosynthesis following experimental varicoceles in rats// Rajfer J., Turner T.T., Rivera F. et al. Biol.Reprod. – 1987. – V. 36. – P. 933 – 937.
2. Таневский В. Э. Сравнительный анализ эффективности различных методов лечения варикоцеле у суб(ин – )фертильных пациентов// Таневский В. Э. Андрология и генитальная хирургия. – 2001, N 1, С. 25 – 33.
3. Щеплев П. А. Сравнение эффективности двух оперативных методов лечения варикоцеле у пациентов с нарушением фертильности// Щеплев П. А., Таневский В.Э. Андрология и генитальная хирургия. – 2003, N 1, С. 32 – 40.

Як і у мозочку, рівень філаментної форми ГФКБ у гіпокампі й таламусі/гіпоталамусі дослідних тварин зазнає суттєвого зниження (майже у 3 рази) через 12 та 18 тижнів розвитку експериментального варикоцеле.

Таламус/гіпоталамус впливає на гіпофіз, який за допомогою лютеїнізуючого (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормонів (ФСГ) контролює клітини Лейдіга, а отже, і синтез тестостерону. Відмічається кільцевий замкнутий процес впливу тестостерону на механізми у мозку, а мозку, у свою чергу, – на механізм синтезу тестостерону.

З вищенаведених результатів видно, що розвиток експериментального варикоцеле у щурів протягом 18 тижнів призводить до вірогідних змін у астрогліальній активності у мозочку, таламусі/гіпоталамусі та гіпокампі. Особливо зниження рівня тестостерону суттєво впливає на співвідношення кількості розчинної та філаментної форм ГФКБ у досліджених відділах мозку. Ці дані співвідносяться з результатами, що свідчать про підвищення кількості S-100b у цих структурах мозку під час розвитку експериментального варикоцеле. Високий вміст S-100b стимулює деполімеризацію філаментної форми ГФКБ, а отже – збільшення кількості його розчинної форми. Згідно з даними В.А. Березіна (1991р) [99], кількість розчинної форми ГФКБ зростає у пошкоджених ділянках мозку. Проте, під впливом варикоцеле суттєвих морфологічних змін мозку не було виявлено.

## Висновки

1. Патогенез варикоцеле має мультифакторний характер.
2. При варикоцеле відбуваються порушення в ЦНС, які можуть впливати на сперматогенез і вироблення тестостерону.
3. Проблема потребує подальшого вивчення.

4. Першуков А.И. Варикоцеле и некоторые вопросы мужского бесплодия. – Киев. – 2002. – С. 179 – 187.
5. А.В. Люлько. Состояние терморегуляции мошонки у больных с варикоцеле//А.В. Люлько, П.С. Кондрат, А.Л. Суварян. Урологія. – 2009. – Т.12, №2. – С.32 – 38.
6. Равник Л. Варикоцеле как причина субфертильности и его оперативное лечение /Л. Равник. Урология и нефрология. – 1974, №5. – С.48 – 51.
7. Sayfan J. Varicocele treatment: prospective randomized trial of 3 methods//Sayfan J., Soffer Y., Orda R. J.Urol. – 1992. – Vol.148. – P.1447 – 1449.
8. Hendry W.F. Investigation and treatment of the subfertile male//Hendry W.F., Sommerville I.F., Hall R.R. et al.Br. J. Urol. – 1973. – V. 45. – P. 684 – 692.
9. Cockett A.T.K. The varicocele//Cockett A.T.K., Takihara H., Constentino M.J. Fertil. Steril. – 1984. – V. 41. – P. 5 – 11.
10. Lome L.G. Varicocelectomy and infertility//Lome L.G., Ross L. Urology. – 1977. – V. 9. – P. 416 – 118.
11. Marks J.L. Predictive parameters of successful varicocele repair//Marks J.L., McMahon R., Lipshultz L.I. J. Urol. – 1986. – V. 136. – P. 609 – 612.
12. Scott L.S. D. Varicocele: a study of its effect on human spermatogenesis and of the results produced by spermatic vein ligation//Scott L.S., Young D. Fertil. Steril. – 1962. – V. 13. – P. 325 – 334.
13. Madgar I. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men//Madgar I., Weissenberg R., Lunenfeld, B. et al. Fertil. Steril. – 1995. – V. 63. – P. 120 – 124.
14. Dailch J.A. Varicocelectomy improves intrauterine insemination success rates among men with varicoceles//Dailch J.A., Bedaiwy M.A., Pasqualotto E.B. et al. J. Urol – 2000. – V. 165. – P. 1510 – 1513.
15. Naughton C.K. Pathophysiology of varicoceles in male infertility//Naughton C.K., Nangia A.K., Agarwal A.Hum. Reprod. Update. – 2001. – V.7, N5. – P.473 – 81.
16. Люлько А.В. Варикозное расширение вен семенного канатика (варикоцеле)//Люлько А.В., Асимов А.С., Кондрат П.С. Душанбе: Ирфон, 1985. – С.70 – 74.
17. Amiel J.P. Thermography of the testicle. Preliminary study//Amiel J.P., Vignalou L., Tricoire J., Jamain B., Ravina J.H. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris). – 1976. – V.5, N7. – P. 917 – 23.
18. Zorgniotti A.W. Studies in temperature, human semen quality, and varicocele//Zorgniotti A.W. Madgar I., Weissenberg R., Lunenfeld, B. et al. Fertil. Steril. – 1973. – N. 24. – P 854 – 863.
19. Goldstein M. Elevation of intratesticular and scrotal skin surface – temperature in man with varicocele//Goldstein M., Eid, J.F. J. Urol. – 1989. – N.142. – P. 173 – 175.
20. Jockenhovel F. A portable digital data recorder for long – term monitoring of scrotal temperatures//Jockenhovel F., Grawe A., Nieschlag E. Fertil. Steril. – 1990. – N.54. – P. 694 – 700.
21. Miesusset R. Association of scrotal hyperthermia with impaired spermatogenesis in infertile men//Miesusset R., Biyan L., Mondinat C et al. Fertil.Ster. – 1987. – N. 48. – P. 1006 – 1011.
22. Lund L. Varicocele testis and testicular temperature// Lund L., Nielsen K.T. Br. J. Urol. – 1996. – N. 78. – P. 113 – 115.
23. Lerchl A. Diurnal variations inscrotal temperature of normal men and patients with varicocele before and after treatment//Lerchl A., Keck C, Spiteri – Grech, J. et al. Int. J. Androi. – 1993. – N.16. – P. 195 – 200.
24. Salisz J.A. The significance of elevated scrotal temperature in an adolescent with a varicocele//Salisz J.A., Kass, E.J. and Steinert, B.W. Adv. Exp. Med.Biol. – 1991. – N. 286. – P. 245 – 251.
25. Procope B. I. Effect of repeated increase of body temperature on human sperm cells//Procope B. I. Int. J. Fertil. – 1965. – N.10. – P. 333 – 339.
26. Robinson D. Control of Human spermatogenesis by induced changes of intrascrotal temperature // Robinson D. J.A. M. A. – 1968. – N.204. – P.290 – 297.
27. Snyder F.E. Surgical induction of varicocele in the rabbit//Snyder F.E., Cameron D.F. Urol. – 1983. – N.130. – P. 1005 – 1009.
28. Saypol D.C. The influence of surgically – induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rats and dogs//Saypol D.C., Howards S.S., Turner T.T. et al. J. Clin. Invest. – 1981. – N. 68. – P.39 – 45.
29. Green K.F. Varicocele: reversal of the testicular blood flow and temperature effects by varicocele repair//Green K.F., Turner T.T, Howards, S.S. J. Urol. – 1984. – N.131. – P. 1208 – 1211.

30. Hurt G.S. Repair of experimental varicocele in the rat: long – term effects of testicular blood flow and temperature and cauda epididymidal sperm concentration and motility// Hurt G.S., Howards S.S., Turner T.T. *J. Androl.* – 1986. – N.7. – P. 271 – 276.
31. Green K.F. Effects of varicocele after unilateral orchiectomy and sympathectomy// Green K.F., Turner T.T., Howards, S.S. *J. Urol.* – 1985. – N. 131. – P. 378 – 383.
32. Hurt G.S. The effects of unilateral, experimental varicocele are not mediated through the ipsilateral testis//Hurt G.S., Howards S.S. and Turner T.T. *J. Androl.* – 1987. – N.8. – P. 403 – 407.
33. Shook T.E. Pathological and immunological effects of surgically – induced varicocele in juvenile and adult rats// Shook T.E., Nyberg L.M., Collins B.S. et al. *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1988. – N.17. – P. 141 – 144.
34. Nagler H.M. Testicular hemodynamic changes after the surgical creation of a varicocele in the rat: intravital microscopic observations//Nagler H.M., Lizza, G.F., House, S.D. et al. *J. Androl.* – 1987. – N.5. – P. 292 – 298.
35. Choi H. The effect of experimental varicocele on the testis of adolescent rats // Choi H., Kim K.S., Kim K.M. *J. Urol.* – 1990. – N.144. – P. 499 – 501.
36. Shafik A. Experimental model of varicocele//Shafik A., Wali M.A., Abdel Aziz Y.E. et al. *Eur. Urol.* – 1989. – N.16. – P. 298 – 303.
37. Sofikitis N. Effects of surgical repair of experimental left varicocele on testicular temperature, spermatogenesis, sperm maturation, endocrine function, and fertility in rabbits//Sofikitis N. and Miyagawa I. *Arch. Androi.* – 1992. – N.29. – P. 163 – 175.
38. Nakamura N. Temperature sensitivity of human spermatogonia and spermatocytes in vitro// Nakamura N., Namiki M., Okuyama A. et al. *Arch. Androi.* – 1987. – N. 19. – P.127 – 132.
39. Fujisawa M. Biochemical changes in testicular varicocele//Fujisawa M., Yoshida S., Kojima K. et al. *Arch. Androi.* – 1989. – N.22. – P. 149 – 159.
40. Nishiyama H. Decreased expression of cold – induced RNA – binding proteins (CIRP) in male germ cells at elevated temperature//Nishiyama H., Danno S., Kaneko Y. et al. *Am. J. Pathol.* – 1998. – N.152. – P. 289 – 296.
41. Fujisawa M. Decrease in apoptosis of germ cells in the testis of infertile men with varicocele// Fujisawa M., Hiramane C., Tanaka H. et al. *World J. Urol.* – 1999. – N.17. – P. 296 – 301.
42. Y. Yin K. L. Heat stress causes testicular germ cell apoptosis in adult mice//Y. Yin, K. L. Hawkins, W. C. DeWolf and A. Morgentaler. *Journal of Andrology.* – 1997. – V. 18, N. 2. – P. 159 – 165.
43. Cindy M. Redistribution of Is an Early Step in an Apoptotic Pathway Leading to Germ Cell Death in Rats, Triggered by Mild Testicular Hyperthermia//Cindy M., Yamamoto, Amiya P., Sinha H., Phuong N. et al. *Biology of Reproduction.* – 2000. – N.63. – P.1683 – 1690.
44. Yan – He Lue. Testicular Hyperthermia Induces Profound Transitional Spermatogenic Suppression Through Increased Germ Cell Apoptosis in Adult Cynomolgus Monkeys (*Macaca fascicularis*)// Yan – He Lue, B.L. Lasley, L. S. Laughlin et al. *Journal of Andrology.* – 2002. – V. 23, N.6. – P. 799 – 805.
45. Amiya P. Key Apoptotic Pathways for Heat – Induced Programmed Germ Cell Death in the Testis // Amiya P., Sinha H., Y. Lue et al. *Endocrinology.* – 2003. – V. 144, N. 7. – P. 3167 – 3175.
46. Y. Vera. Mitochondria – Dependent Pathway Is Involved in Heat – Induced Male Germ Cell Death: Lessons from Mutant Mice // Y. Vera, M. Diaz – Romero, S. Rodriguez et al. *Biology of Reproduction.* – 2004. – N. 70. – P. 1534–1540.
47. Feng H. L. Decreased expression of the c – kit receptor is associated with increased apoptosis in subfertile human testes// Feng H.L., Sandlovv J. I., Sparks A. E. T., Sandra A., Zheng L. J. *Fertil Steril.* – 1999/ – V. 71, N.1. – P. 85 – 89.
48. Bellamy C. O. Cell death in health and disease: the biology and regulation of apoptosis// Bellamy C. O., Malcomson R. D., Harrison D. J., Wyllie A. H. *Cancer Biology.* – 1995. – V.6. – P. 3 – 16.
49. Cummings M. C. Apoptosis // Cummings M. C., Winterford C. M., Walker N. I. *Am. J. Surg. Pathol.* – 1997. – V.21. – P.88 – 101.
50. Majno G. Apoptosis oncosis and necrosis//Majno G., Torisl A. *Am. J. Pathol.* – 1995. – V.146. – P. 3 – 15.28.
51. Fujisawa M. Decrease in apoptosis of germ cells in the testis of infertile men with varicocele// Fujisawa M., Hiramane C., Tanaka H. et al. *World J. Urol.* – 1999. – N.17. – P. 296 – 301.



52. Hikim S. Involvement of Apoptosis in the induction of germ cell degeneration in adult rats after gonadotropin releasing hormone antagonist treatment//Hikim S., Amiya P., Wang C., Leung A., Swerdloff R. S. J.Androl. – 2000. V.57, N.3. – P. 136 – 141.
53. Lin W. W. Apoptotic frequency is increased in spermatogenic maturation arrest and hypospermatogenic states// Lin W. W., Lamb D. J., Wheeler T. M., Abrams J., Lipschultz L. I. and Kim E. D. J. Urol. – 1997 – V.158, N.3. – P. 1791 – 1794.
54. Baccetti B. Apoptosis in human ejaculated sperm cells (notulae seminologicae 9)//Baccetti B., Collodel G., Piomboni P. J Submicrosc Cytol. Pathol. – 1996. – N. 28. – P. 587 – 589.
55. Şimşek F. Role of apoptosis in testicular tissue damage caused by varicocele// Şimşek F., Türkeri L., Çevik İ, Kamuran B., Akdaş A. Arch. Esp. Urol. – 1998. – V.51. – P. 947 – 950.
56. Cohen J. J. Apoptosis// Cohen J. J. Immunol. Today. – 1993. – V.14. – P.126 – 130.
57. Mostafa T. Varicolectomy reduces reactive oxygen species levels and increases antioxidant activity of seminal plasma from infertile men with varicocele// Mostafa T., Anis T.H., El – Nashar A. et al. Int. J. Androl. – 2001. – V. 24, N.5. – P.261 – 265.
58. Barqawi A. Experimental varicocele induces testicular germ cell apoptosis in the rat// Barqawi A., Caruso A., Meacham R.B. Jour. Urol. – 2004. – V.171. – P. 501 – 503.
59. Celik – Ozenci C. The Fas system may have a role in male reproduction// Celik – Ozenci C., Sahin Z., Ustunel I. et al. Fertil. Steril. – 2006. – V.85, Suppl 1. – P.1168 – 78.
60. Gürdal M. Correlation between Duration of Varicocele and Apoptosis in Testicular Tissue in an Experimental Model// Gürdal M., Kireççi S., Huri E. et al. Urology. – 2008. – V.72, N4. – P.933 – 936.
61. Fazlioglu A. The effect of varicocele repair on experimental varicocele – induced testicular germ cell apoptosis// Fazlioglu A., Yilmaz I., Mete O. et al. J.Androl. – 2008. – V.29, N.1. – P.29 – 39.
62. Ozturk U. The effects of experimental left varicocele on the epididymis// Ozturk U., Kefeli M., Asci R. et al. Syst. Biol. Reprod. Med. – 2008. – V.54, N4 – 5. – P.177 – 184.
63. Barqawi A. Experimental varicocele induces testicular germ cell apoptosis in the rat// Barqawi A., Caruso A., Meacham R.B. Jour. Urol. – 2004. – V.171. – P. 501 – 503.
64. Schlesinger M. H. Treatment outcome after varicolectomy: a critical analysis// Schlesinger M. H., Wilets I. F., Nagler H. M. Urol. Clin. N. Amer. – 1994. – V.21. – P. 517 – 529.
65. Tapanainen J. S. Hormonal control of apoptotic cell death in the testis: gonadotropins and androgens as testicular cell survival factors// Tapanainen J. S., Tilly J. L., Vihko K. K., Hsueh A. J. W. Mol. Endocrinol. – 1993. – V. 7. – P. 643 – 650.
66. Turner T. T. Testicular blood flow in peripubertal and older rats with unilateral experimental varicocele and investigation into the mechanism of the bilateral response to the unilateral lesion// Turner T. T., Lopez T. J. J. Urol. October. – 1990. – V.144, N.4. – P.1018 – 1021.
67. Люлько А.В. Патогистологические изменения в гемодинамически связанных органах при экспериментальном варикоцеле у крыс// А.В. Люлько, А.Л. Суварян, В.А. Бондарева. Урология. – 2010. – Т.13, №3. – С.18 – 29.
68. Shafik A. Experimental model of varicocele// Shafik A., Wali M.A., Abdel Azis Y.E. et al. Eur. Uro. – 1989. – V. 16. – P. 298 – 303.
69. Turner T.T. Testicular blood flow in peripubertal and older rats with unilateral experimental varicocele and investigation into the mechanism of the bilateral response to the unilateral lesion// Turner T.T. and Lopez T.J. J. Urol. – 1990. – V.144. – P. 1018 – 1021.
70. Ghosh P.K. Changes in testicular testosterone and acid and alkaline phosphatase activity in testis and accessory sex organs after induction of varicocele in Noble rats// Ghosh P.K. and York J.P. J. Surg. Res. – 1994. – V. 56. – P. 271 – 276.
71. О.В. Люлько. Вплив рівню тестостерону на астрогліальну активність у ЦНС та зміна рівню астроцит специфічних білків у внутрішніх органах за умов розвитку експериментального варикоцеле у щурів// О.В. Люлько, А.Л. Суварян, Г.О. Ушакова. Урология. – 2010. – Т.13, №4. – С.62 – 74.
72. Sofikitis N. Bilateral effect of unilateral varicocele on testicular metabolism in the rabbit// Sofikitis N. and Miyagawa I. Int. J. Fertil Menopausal Stud. – 1994. – V. 39. – P. 239 – 247.
73. Kazama T. Effect of experimental varicocele on rat Leydig cell function// Kazama T. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. – 1995. – V.86. – P. 308 – 315.
74. World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men

presenting to infertility clinics// World Health Organization. *Fertil. Steril.* – 1992. – V. 57. – P. 1289–1292.

75. Scholler R. Testicular secretion of conjugated and unconjugated steroids in normal adults and in patients with varicocele. Baseline levels and time – course response to Hcg administration// Scholler R., Nahoul K., Castanier M. et al. *J. Steroid Biochem.* – 1984. – V. 20. – P. 203–215.

76. Hudson R.W. Free sex steroid and sex hormone – binding globulin levels in oligospermic men with varicoceles// Hudson R.W. *Fertil. Steril.* – 1996. – V. 66. – P. 299–304.

77. Sirvent J.J. Leydig cell in idiopathic varicocele// Sirvent J.J., Bernat R., Navarro M.A. et al. *Eur. Urol.* – 1990. – V. 17. – P. 257–261.

78. Su L. The effects of varicocelectomy on serum testosterone levels in infertile men with varicoceles// Su L., Goldstein M. and Schlegel P.N. *J. Urol.* – 1995. – V. 154. – P. 1752–1755.

79. Swerdloff R.S. Pituitary and gonadal hormones in patients with varicocele// Swerdloff R.S. and Walsh P.C. *Fertil Steril.* – 1975. – V. 26. – P. 1006–1012.

80. Schiff I. Serum luteinizing hormone, follicle – stimulating hormone and testosterone responses to gonadotropin – releasing factor in males with varicoceles// Schiff I., Wilson E., Newton R. et al. *Fertil. Steril.* – 1976. – V. 27. – P. 1059–1061.

81. Hudson R.W. The gonadotropin release of men with varicoceles to gonadotropin – releasing hormone// Hudson R.W. and McKay D.E. *Fertil. Steril.* – 1980. – V. 33. – P. 427–432.

82. Hudson R.W., Crawford V.A. and McKay D.E. The gonadotropin response of men with varicoceles to a four – hour infusion of gonadotropin – releasing hormone// Hudson R.W., Crawford V.A. and McKay D.E. *Fertil. Steril.* – 1981. – V. 36. – P. 633–637.

83. Hudson R.W. Hormonal parameters of men with varicoceles before and after varicocelectomy// Hudson R.W., Perez – Murrero R.A., Crawford V.A. et al. *Fertil. Steril.* – 1985. – V. 43. – P. 905–910.

84. Segenreich E. Andrological parameters in patients with varicoceles and fertility disorders treated by high ligation of the left spermatic vein// Segenreich E., Shmueli H., Singer R. et al. *Int. J. Fertil.* – 1986. – V. 31. – P. 200–203.

85. Comhaire F. and Vermeulen A. Plasma testosterone in patients with varicocele and sexual inadequacy// Comhaire F. and Vermeulen A. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1975. – V. 40. – P. 824–829.

86. Su L. The effects of varicocelectomy on serum testosterone levels in infertile men with varicoceles// Su L., Goldstein M. and Schlegel P.N. *J. Urol.* – 1995. – V. 154. – P. 1752–1755.

87. Hudson R.W. The gonadotropin release of men with varicoceles to gonadotropin – releasing hormone// Hudson R.W. and McKay D.E. *Fertil. Steril.* – 1980. – V. 33. – P. 427–432.

88. Fujisawa M. The significance of gonadotropin – releasing hormone test for predicting fertility after varicocelectomy// Fujisawa M., Hayashi A., Imanishi O. et al. *Fertil. Steril.* – 1994. – V. 61. – P. 779–782.

89. Seo Y. Plasma concentration of prolactin, testosterone might be associated with brain response to visual erotic stimuli in healthy heterosexual males// Seo Y., Jeong B., Kim J.W., Choi J. *Psychiatry Investig.* – 2009. – V. 6, N. 3. – P. 194–203.

90. Petrulis A. Neural mechanisms of individual and sexual recognition in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*)// Petrulis A. *Behav Brain Res.* – 2009. – V. 200, N. 2. – P. 260–267.

91. Sakuma Y. Neural substrates for sexual preference and motivation in the female and male rat// Sakuma Y. *Ann N. Y. Acad. Sci.* – 2008. – V. 1129. – P. 55–60.

92. MacLusky N.J. Androgen modulation of hippocampal synaptic plasticity// MacLusky N.J., Hajszan T., Prange – Kiel J., Leranth C. *Neuroscience.* – 2006. – V. 138, N. 3. – P. 957–965.

93. Emamian S. Learning impairment caused by intra – CA1 microinjection of testosterone increases the number of astrocytes// Emamian S., Naghdi N., Sepehri H., Jahanshahi M., Sadeghi Y., Choopani S. *Behav. Brain Res.* – 2010. – V. 208, N. 1. – P. 30–37.

94. Schwarz J.M. Steroid – induced sexual differentiation of the developing brain: multiple pathways, one goal// Schwarz J.M., McCarthy M.M. *J. Neurochem.* – 2008. – V. 105, N. 5. – P. 1561–1572.

95. McCarthy M.M. Estradiol modulation of astrocytes and the establishment of sex differences in the brain// McCarthy M.M., Todd B.J., Amateau S.K. *Ann N. Y. Acad. Sci.* – 2003. – V. 1007. – P. 283–297.

96. Bain J. Testosterone and the aging male: to treat or not to treat?// Bain J. *Maturitas.* – 2010. – V. 66, N. 1. – P. 16–22.

97. Sakuma Y. Gonadal steroid action and brain sex differentiation in the rat// Sakuma Y. *J. Neuroendocrinol.* – 2009. – V. 21, N. 4. – P. 410–414.

98. Khalanskiĭ A.S. The distribution of glial fibrillary acidic protein and protein S – 100 in experimental brain tumors in rats// Khalanskiĭ A.S., Shevchenko G.M., Berezin V.A. Zh. Vopr. Neurokhir. Im. N. N. Burdenko. – 1991. – N.1. – P.19 – 22.

99. Seifert G. Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective // Seifert G, Schilling K, Steinhauser C. Nat. Rev. Neurosci. – 2006. – V. 7. – P. 194 – 206.

## Реферат

### РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ БЕСПЛОДИЯ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ

А.Л. Суварян

Варикозное расширение вен лавовидного сплетения – варикоцеле – имеет не только медицинское, но и большое социальное значение, поскольку негативно влияет на сперматогенез и приводит к мужскому бесплодию. Механизмы развития варикоцеле, которые приводят к прогрессирующему ухудшению сперматогенной, и, в дальнейшем, гормональной функции яичек, до сих пор неизвестны. Были предложены разные гипотезы для объяснения повреждения яичек при варикоцеле: повышение температуры, увеличение или уменьшение тестикулярного кровотока, рефлюкс и токсичное влияние метаболитов почек или надпочечников, гипоксия и гормональные нарушения, аутоиммунные дефекты, акросомальные реакции, оксидативный стресс и апоптоз – это только некоторые из факторов, которые влияют на патофизиологию варикоцеле. Однако сегодня нет информации про то, каким образом развитие варикоцеле влияет на ЦНС – в частности, в гипоталамо – гипофизарной системе, как главном регуляторе сперматогенеза и продукции тестостерона. Какова роль ЦНС в развитии патоспермии и бесплодия? Нами была исследована астроглиальная активность в некоторых отделах мозга при условии экспериментального варикоцеле у крыс. Снижение уровня тестостерона в крови крыс при условии развития экспериментального варикоцеле приводит к увеличению количества S – 100b в мозге, что возможно вызывает деполимеризацию филаментной формы ГФКБ, а значит увеличение растворимой формы этого же белка в гормон-чувствительных регионах мозга (особенно в таламусе/гипоталамусе и мозжечке). Нарушения в ЦНС могут влиять на сперматогенез и выработку тестостерона.

Проблема нуждается в дальнейшем изучении.

**Ключевые слова:** варикоцеле, бесплодие, гипертермия мошонки, апоптоз, тестостерон, ЦНС, астроцит, глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ), белок S – 100b.

## Summary

### A ROLE OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN DEVELOPMENT OF INFERTILITY IN PATIENTS WITH VARICOCELE

Suvaryan A.L.

Varicocele has not only medical but also of great social importance, since a negative effect on spermatogenesis and leads to male infertility. Mechanisms for the development of varicocele, which lead to progressive deterioration of spermatogenic, and further, the hormonal function of the testes is still unknown. Different hypotheses have been proposed to explain testicular damage in varicocele: an increase in temperature, increase or decrease in testicular blood flow, reflux and toxic effects of metabolites kidney or adrenal gland, hypoxia, and hormonal disorders, autoimmune defects, akrosomalnye reactions, oxidative stress and apoptosis – are just some of the factors that affect the pathophysiology of varicocele. However, today there is no information about the manner in which the development of varicocele affects the central nervous system – particularly in the hypothalamic – pituitary system, as the main regulator of spermatogenesis and testosterone production. What is the role of the CNS in the development of pathospermia and infertility? We have investigated the astroglial activity in some parts of the brain in experimental varicocele in rats. Reduced testosterone levels in the blood of rats under the condition of the experimental varicocele leads to an increase in the number of S – 100b in the brain that may cause depolymerization of filament shape GFSF, and hence an increase in the soluble form of the same protein in hormone – sensitive brain regions (especially in the thalamus – hypothalamus, and cerebellum). Violations in the CNS may affect spermatogenesis and testosterone production. Problem needs further study.

**Key words:** varicocele, infertility, scrotal hyperthermia, apoptosis, testosterone, CNS, astrocyte, glial fibrillar acidic protein (GFSF), protein S – 100b.