

ГОРМОНАЛЬНИЙ МЕХАНІЗМ ПОРУШЕННЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ

О.В. Люлько¹, А.Л. Суварян^{1,2}

ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України»¹
КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова»²

Варикоцеле має не лише медичне, а й велике соціальне значення, оскільки негативно впливає на сперматогенез і викликає чоловіче безпліддя [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% [2–4]. Порухення сперматогенезу у дорослих хворих на варикоцеле виявлено у 20–83% спостережень [5–6]. Серед чоловіків, що страждають безпліддям, хворі на варикоцеле складають від 19 до 41% [7–8]. Корекція варикоцеле сприяє покращенню параметрів сперми у 50–80% хворих [9–10], частота настання вагітності у 31–71% [11–12] і значно збільшується частота вагітності й народжуваності при внутрішньоматковій інсемінації [13]. Виходячи з цих даних, вважається, що варикоцеле впливає на народжуваність і є найбільш важливою причиною безпліддя, яке можна лікувати хірургічним шляхом.

Але не до кінця зрозумілі патогенетичні механізми порушення сперматогенезу і гормональної функції яєчок при варикоцеле. Запропоновані різні гіпотези для пояснення ушкодження яєчок при варикоцеле: підвищення температури, хронічна гіпоксія яєчок, рефлюкс і токсичний вплив метаболітів і продуктів секреції нирок та надниркових залоз, аутоімунне пошкодження яєчок, активація оксидативного стресу та апоптозу порушення гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі.

Останнім часом широко обговорюється роль порушення гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі в патофізіології варикоцеле. Це обумовлено тим, що: по-перше, гормональна регуляція біосинтезу тестостерону і сперматогенезу здійснюється гонадотропними гормонами аденогіпофізу – ФСГ і ЛГ, синтез яких, у свою чергу, регулюється дискретним пульсовим викидом ГнРГ гіпоталамусу, по-друге, поряд з пошкодженням сперматогенного епітелію, що виявляється при варикоцеле, велика кількість авторів

описують зміни клітин Сертолі і клітин Лейдіга [14–21], що може призвести до порушення синтезу тестостерону.

Однак однозначної думки про вплив варикоцеле на біосинтез тестостерону дотепер немає. Відсутні чіткі дані про частоту та роль гормональних порушень при варикоцеле. До цього часу всі дослідження гіпоталамо-гіпофізарної системи при варикоцеле обмежуються визначенням гормонів гіпофізу. Відсутні роботи, де б вивчалися зміни в самій гіпоталамо-гіпофізарній системі для кращого розуміння її ролі в порушеннях сперматогенезу та синтезу тестостерону.

Метою дослідження є визначення впливу патоморфологічних змін у яєчках та гемодинамічно пов'язаних органах на гормональні порушення та біохімічні зміни в гіпоталамо-гіпофізарній системі при варикоцеле.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилося серед пацієнтів, що перебували на стаціонарному лікуванні в андрологічному та урологічному відділеннях КЗ «Обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» з 1995 до 2009 р. Обстежено 128 хворих з ліво-стороннім варикоцеле. Вік пацієнтів становив від 18 до 45 років. З метою уточнення ступеня порушення сперматогенезу, гормональних порушень, ступеня і гемодинамічного типу варикоцеле проводили сперматологічне дослідження, визначали рівень гормонів крові (тестостерон, лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулюючий гормон, естрадіол, пролактин), ультразвукове дослідження органів калитки, флебографію. А також проводили загальноклінічні аналізи (загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові). Для визначення рівня порушення гіпоталамо-гіпофізарної вісі нами проведено гормональне дослідження 75 хворим на варикоцеле віком 18–45 років: 19 хворим I ступеня варикоцеле (1–ша

група); 24 – II ступеня варикоцеле (2-га група); 32 – III ступеня (3-тя група). Контрольну групу склали 30 здорових чоловіків віком від 22 до 44 років зі збереженою фертильністю й нормозооспермією, які перебувають у шлюбі протягом 3–10 років і мають 1–3 здорових дітей.

Для уточнення ролі гемодинамічно пов'язаних органів на сперматогенез і синтез тестостерону та їхній вплив на гіпоталамо-гіпофізарну систему нами проведено експериментальне дослідження на 78 самцях щурів лінії Wistar, масою 180–230 г. Тварини перебували в стандартних умовах із циклічністю доби: світло – 12 годин, ніч – 12 годин. Для досліджень використовували: мозок (таламус, гіпоталамус, гіпокамп, мозочок), надниркову залозу, яєчка (праве та ліве), передміхурову залозу та сироватку крові щурів. Забір органів тварин проводили під наркозом (тіопентал-натрію 40 мг/кг, внутрішньочеревно). Операції проводилися на базі віварію ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Експериментальна модель варикоцеле була створена за рекомендаціями Т.Т. Turner (2001) шляхом часткового перетискання лівої ниркової вени медіальніше лівої яєчкової та надниркової вен. Тварини були розділені на 5 груп: 1-ша група (18 щурів) – виводилася з експерименту по закінченні 4 тижнів після операції (n = 8) для морфологічного дослідження та через 6 тижнів після операції (n = 10) для біохімічних досліджень; 2-га група (18 щурів) – виводилася з експерименту по закінченні 12 тижнів після операції: (n = 8) для морфологічного дослідження та (n = 10) для біохімічних досліджень; 3-тя група (18 щурів) – виводилася з експерименту по закінченні 18 тижнів після операції (n = 10) для біохімічних досліджень та через 24 тижнів після операції (n = 8) для морфологічного дослідження; 4-та група (8 щурів) – псевдооперована (виділяли ниркову вену, але не перев'язували); 5-та група (10 щурів) – контрольна група. Тривалість експерименту становила 24 тижні.

Статистичну обробку даних проводили з використанням методів варіаційної статистики, реалізованої пакетом програм Statwin та Excel. Оцінку вірогідності відмінності середніх і дисперсій проводили з використанням критеріїв Ст'юдента та Фішера. Для малих і неоднорідних груп при оцінці вірогідності відмінностей використовували такі статистичні методи, як групування, спостереження, порівняльний аналіз,

аналітичне групування, виявлення факту наявності взаємозв'язку між якісними ознаками за допомогою критерію X, зміни щільності взаємозв'язку за допомогою коефіцієнта взаємної сполученості Пірсона (P).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Найбільше звернень хворих з варикоцеле у віковому діапазоні 18–25 років (55,47%). Частою причиною звернень хворих на варикоцеле за медичною допомогою є больовий синдром в ділянці калитки, що посилюється при фізичному навантаженні (74 хворих, 57,81%), і безпліддя (42 хворих, 32,81%). 49 хворих (38,28%) не пред'являли скарг, і варикоцеле було виявлено випадково, під час проведення профілактичних оглядів. У хворих на варикоцеле, у порівнянні із контрольною групою, у 2 рази частіше спостерігається гіпоплазія яєчок помірного ступеня виразності та у 2,3 рази рідше з нормальними розмірами яєчок. У хворих превалювали варикоцеле III (39,84%) і II (32,81%) ступенів виразності, рідше зустрічалася варикоцеле I ступеня (27,35%). Частота виявлення I (реносперматичного) типу венозного рефлюкса складала 75,0%, II (ілеосперматичного) типу венозного рефлюкса – 13,2%, III (змішаного) типу венозного рефлюкса – 11,8%.

У 66,7% хворих достовірно знижені показники у порівнянні з контрольною групою, але вищі ніж запропоновані ВООЗ (2000) нижні межі показників, що характеризують фертильну сперму [22]. Нижче цього рівня показники спермограм відмічались лише у 33,3% хворих на варикоцеле. Більш виражені зміни якісних характеристик сперми: зменшення вмісту живих і збільшення кількості мертвих сперматозоонів, зниження загальної і активної рухливості сперматозоонів, збільшення вмісту сперматозоонів із патологічною будовою (частіше всього голівки і шийки). У 33% хворих відзначено підвищення в'язкості еякуляту зі збільшенням часу його розрідження та пониження в'язкості із прискоренням його розрідження. Виражені патологічні зміни свідчать про значні пошкодження тканини яєчок.

У нашому дослідженні на щурах, після експериментально створеного варикоцеле, виявлено значні зміни сперматогенного епітелію в обох яєчках: у каналцях обох яєчок відбувались подібні зміни (більше в лівому яєчку), що супроводжувалося зменшенням кількості всіх клітин,

порушенням процесів дозрівання і диференціювання з появою деформованих сперматогоній і сперматоцитів [23]. Збільшувалася кількість клітин Сертолі з ознаками гідропічної і гіаліново-краплинної дистрофії, а інші мали клітинний поліморфізм. Порушення взаємної орієнтації призводило до передчасного відторгнення недозрілих сперматогенних клітин. У сперматогенному епітелії інтенсивність апоптозу збільшилась. При цьому також підвищилася кількість клітин, які гинули шляхом некрозу групами. Аналізуючи події, що розвиваються в яєчках після 6 місяців експерименту, можна зробити висновок про перевагу атрофічних і склеротичних процесів. Процеси атрофії торкалися і сполучнотканинних елементів інтерстиційної тканини. Ми відзначили зменшення кількості ендокриноцитів поряд із дегенеративно-дистрофічними змінами в ядрах і цитоплазмі. До патологічного процесу залучаються обидва яєчка. Останнє свідчить про те, що пошкоджуючий механізм лівого яєчка не обмежується гемодинамічним фактором, а має ще такі фактори, що викликають пошкодження сперматогенезу і в правому яєчку.

Наше дослідження свідчать, що етіологія виникнення патоспермії при варикоцеле має мультифакторний характер. На щурах, після експериментально викликаного варикоцеле, патогістологічні зміни спостерігаються у всіх гемодинамічно пов'язаних органах (яєчки, придатки, передміхурова залоза, ліва нирка, ліва надниркова залоза). У тварин після 1 і 3 місяців експерименту переважали дегенеративно-дистрофічні зміни і апоптоз, тоді як у щурів після 6 місяців експерименту хронічне венозне повнокрів'я і гіпоксія викликали до розвитку атрофічних і склеротичних процесів у всіх дослід-

жених органах. Активність апоптозу у всіх тварин з варикоцеле була значно вищою у порівнянні з псевдо-оперованими, при цьому інтенсивність апоптозу була тим вища, чим більший був строк з моменту виникнення варикоцеле. Тобто, в контрольній групі індекс апоптозу складав 2–3%, у псевдо-оперованих – в середньому 4% (очевидно за рахунок стресу, однак ці зміни, певно, носять транзиторний характер). Після 1 і 3 місяців експерименту індекс апоптозу складав у середньому 6–8%, тоді як після 6 місяців розвивалось суттєве підвищення до 14–16%.

При патогістологічному дослідженні після першого місяця створення експериментального варикоцеле в яєчках відзначено осередкову гіперплазію клітин Лейдіга (при цьому іноді мала місце деформація їх ядер); після 3 місяців розвитку варикоцеле – у різних тварин реакція клітин Лейдіга була неоднозначна: у одних відмічалася гіперплазія ендокриноцитів, у інших – переважали дегенеративно-дистрофічні процеси, що призводило до зменшення їхньої кількості, при цьому в усіх зберігалась лімфоцитарна інфільтрація, а після 6 місяців експерименту ми відмітили зменшення кількості ендокриноцитів, з дегенеративно-дистрофічними змінами в ядрах і цитоплазмі.

У хворих на варикоцеле ми відзначили достовірне зниження рівня тестостерону в крові в порівнянні з контрольною групою: у хворих III ступеня варикоцеле зареєстровано зниження тестостерону у 2,3 рази ($6,46 \pm 0,78$ нг/мл, контроль – $14,89 \pm 2,66$ нг/мл, $p < 0,05$) [24]. У групах I та II ступенів зареєстровано зниження тестостерону на 1,7 і 1,5 рази ($8,56 \pm 2,39$ нг/мл та $9,98 \pm 1,91$ нг/мл відповідно, $p < 0,2$) (Рис. 1).

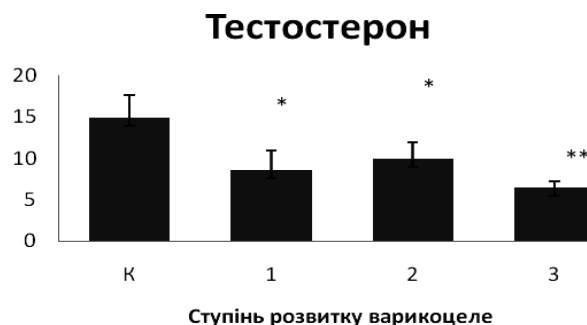


Рис. 1. Рівень тестостерону в сироватці крові хворих на варикоцеле: К – контроль, I, II, III – ступені розвитку варикоцеле, * - $p < 0,2$, ** - $p < 0,05$

Достовірного взаємозв'язку між ступенем варикоцеле і зниженням рівня тестостерону не зареєстровано. Значне зниження рівня тестостерону в III групі пояснюється тим, що в цій групі у 21 з 32 (67%) хворих тривалість захворювання складає 5–15 років. Тобто має місце часозалежне зниження рівня тестостерону.

Зниження рівня тестостерону при варикоцеле підтверджено і в експериментальних умовах. Ми встановили, що експериментальне варикоцеле у щурів призводить до суттєвого зни-

ження 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 [25]. На 12–18-му тижні розвитку експериментального варикоцеле була зареєстрована суттєво низька концентрація даного гормону в сироватці крові дослідних щурів, яка склала $2,04 \pm 0,23$ нмоль/л (майже на 77% нижче контрольного показника) (Рис. 2).

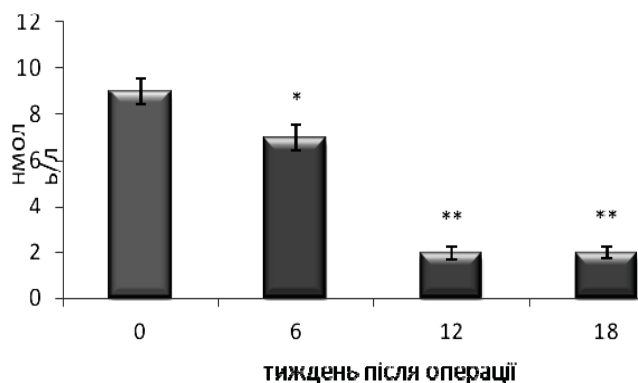


Рис. 2. Рівень тестостерону в сироватці крові щурів за умов розвитку експериментального варикоцеле: 0 – контрольна група (n = 5); 6, 12, 18 – термін розвитку варикоцеле, тижні після операції; (n = 10; * – p < 0,1; ** – p < 0,001)

Рівень ФСГ в II і III групах хворих у порівнянні з контрольною групою 1,5 і 1,4 рази вище ($5,89 \pm 1,6$ МО/л і $5,59 \pm 1,02$ МО/л відповідно, контроль – $3,95 \pm 0,57$, p < 0,2). У I групі значних

змін не зареєстровано ($3,7 \pm 0,57$ МО/л) (Рис. 3). Підвищення ФСГ обумовлено пошкодженням сім'яних каналців і клітин Сертолі (Рис. 3).

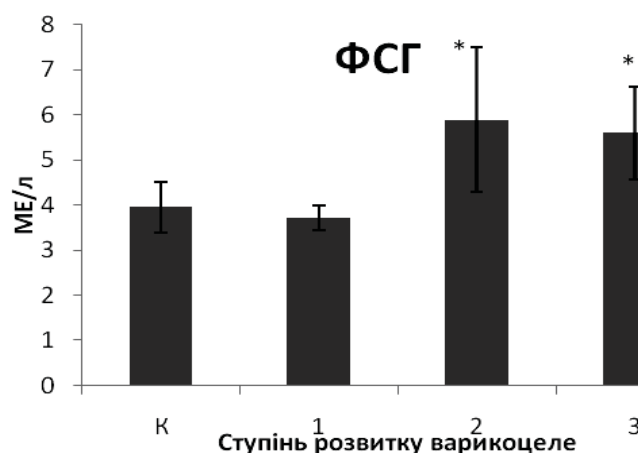


Рис. 3. Рівень фолікулостимулюючого гормону в сироватці крові хворих на варикоцеле: К – контроль, I, II, III – ступені розвитку варикоцеле, * - p < 0,2, ** - p < 0,05

Зареєстровано підвищення рівня ЛГ в I групі порівняно з контрольною в 2,1 рази ($7,56 \pm 2,85$ МО/л і $3,56 \pm 0,44$ МО/л відповідно, p < 0,2). У II і III групах зареєстровано зниження

рівня ЛГ, що наближається до контрольної групи ($4,35 \pm 0,63$ МО/л і $4,83 \pm 0,67$ МО/л відповідно, p < 0,05). Підвищення рівня ЛГ у I групі можна пояснити відповідною реакцією на пошкодження

і зниження функціональних можливостей клітин Лейдіга. А зниження рівня ЛГ у II і III групах можна пояснити або нормалізацією рівня тесто-

стерону, що не спостерігається в нашому дослідженні, або виснаженням гіпоталамо-гіпофізарної системи (Рис. 4).

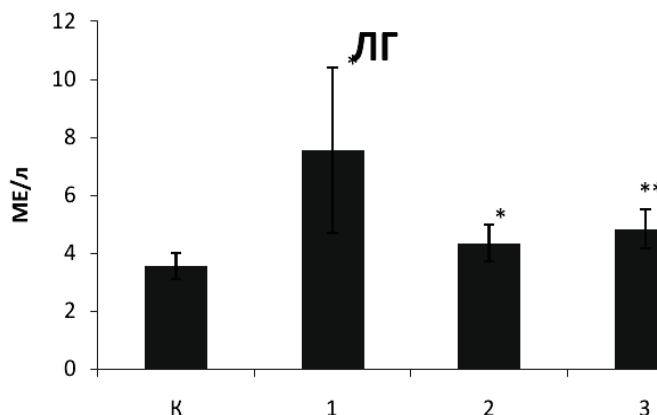


Рис. 4. Рівень лютеїнізуючого гормону в сироватці крові хворих на варикоцеле: К – контроль, I, II, III – ступені розвитку варикоцеле, * – $p < 0,2$, ** – $p < 0,05$

Нами вперше було досліджено астрогліальну активність і розподіл адгезивних білків у гіпоталамо-гіпофізарній системі та інших відділах мозку за умов експериментального варикоцеле у щурів [25, 27]. Астрогліальну активність частіше всього характеризують за рівнем астроцитспецифічних білків – кальцій-зв'язуючого білка S-100b та головного білка проміжних філаментів цитоскелету астроцитів – гліального фібрилярного кислого білка (ГФКБ).

У дослідних тварин під впливом варикоцеле кількість S-100b у таламусі/гіпоталамусі щурів через 6 тижнів розвитку варикоцеле ($1,23 \pm 0,24$ мкг/мл) збільшилась у два рази (контрольна група – $0,51 \pm 0,26$ мкг/мл), а через 12 тижнів цей рівень вже склав $2,27 \pm 0,08$ мкг/мл і на 18-й тиждень $2,32 \pm 0,05$ мкг/мл (вже у чотири, $p < 0,001$) (Рис. 5).

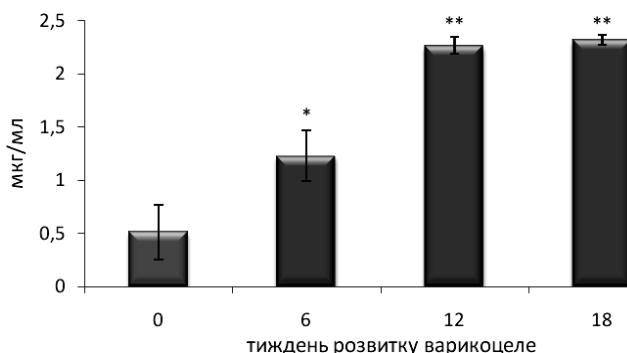


Рис. 5. Рівень кальцій-зв'язуючого білка S-100b у таламусі/гіпоталамусі щурів за умов розвитку експериментального варикоцеле: 0 – контрольна група ($n = 5$); 6, 12, 18 – термін розвитку варикоцеле, тижні після операції; $n = 10$; * – $p < 0,1$; ** – $p < 0,001$

Високий вміст S-100b стимулює деполімеризацію філаментної форми ГФКБ, а отже збільшення кількості його розчинної форми.

Рівень філаментної форми ГФКБ у таламусі/гіпоталамусі дослідних тварин зазнає суттєвого зниження (майже у 3 рази) через 12 та 18 тижнів розвитку експериментального варикоцеле ($24,22 \pm 2,49$ мкг/мл та $17,21 \pm 2,29$ мкг/мл відповідно; контрольна група – $56,56 \pm 11,49$ мкг/мл

відповідно), $p < 0,001$. Рівень розчинного ГФКБ у таламусі/гіпоталамусі дослідних тварин через 6 тижнів після операції рівень цього білка підвищується у два рази до $7,51 \pm 0,5$ мкг/мл у порівнянні з контрольною групою – $3,38 \pm 0,66$ мкг/мл, $p < 0,001$. Проте, через 12 та 18 тижнів спостерігається тенденція до відновлення рівня розчинної форми ($4,62 \pm 0,51$ мкг/мл та $5,15 \pm 0,08$ мкг/мл відповідно), $p < 0,1$ (Рис. 6).

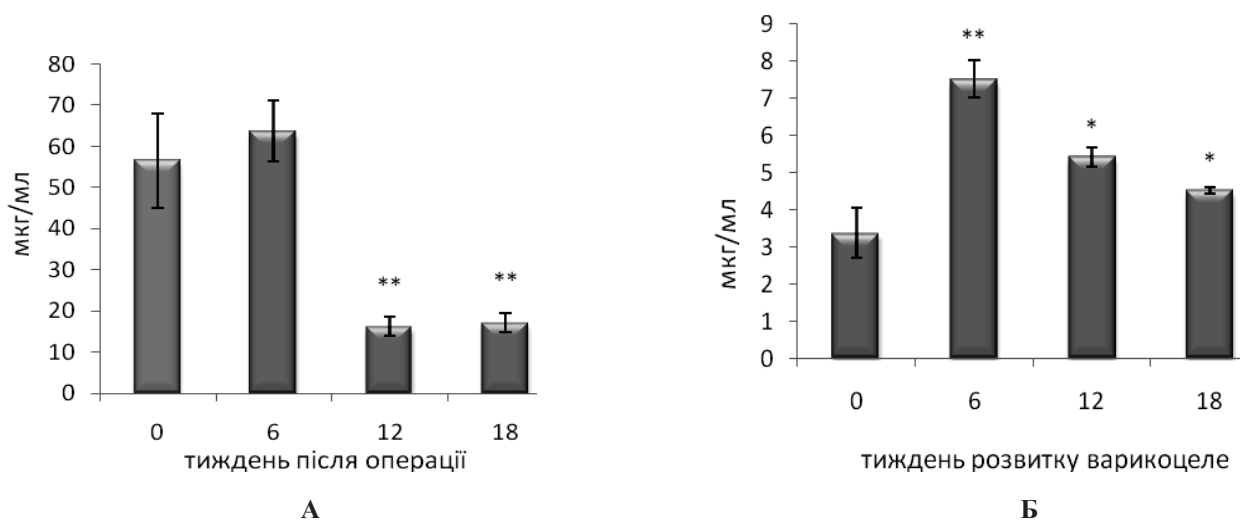


Рис. 6. Рівень філаментного (А) й розчинної (Б) ГФКБ у таламусі/гіпоталамусі щурів за умов розвитку експериментального варикоцеле: 0 – контрольна група (n = 5); 6, 12, 18 – термін розвитку варикоцеле, тижні після операції; n = 10; ** - p < 0,001

Згідно з даними V.A. Verezin та співавторів кількість розчинної форми ГФКБ зростає у пошкоджених ділянках мозку [26]. Проте, під впливом варикоцеле суттєвих морфологічних змін мозку не було виявлено. Але останні роки все більше виявляється доказів впливу зміни активності астроцитів на патогенез різного типу депресій без суттєвих морфологічних змін.

При дослідженні розподілу нейрональної молекули клітинної адгезії в таламусі/гіпоталамусі спостерігається достовірне зниження розчинної форми НМКА (від $2,38 \pm 0,2$ мкг/мл – контроль до $1,51 \pm 0,32$ мкг/мл – 12-й тиждень та $1,66 \pm 0,38$ мкг/мл – 18 тиждень після операції, p < 0,09) та значне підвищення мембранної (від $57,65 \pm 10,71$ мкг/мл – контроль до $155,6 \pm 18,29$ мкг/мл на 12-й тиждень розвитку варикоцеле та $134,3 \pm 16,97$ мкг/мл на 18-му тижні після

операції, p < 0,005) (Рис. 7), що може свідчити про перерозподіл загальної кількості білка між розчинною та мембранною формами НМКА у бік мембранної, яка відповідає за адгезивні процеси [27]. НМКА регулює розмір синаптичної щілини, що є чинником ефективності передачі нервового імпульсу. Гіпоталамус зв'язує нервову систему з ендокринною, а таламус контролює вироблення гормонів гіпофізом. За умов розвитку варикоцеле порушується синтез тестостерону, збільшення мембранної форми НМКА вказує на формування дуже щільних контактів у таламусі/гіпоталамусі при дефіциті тестостерону, що можливо забезпечує регулювання пластичності нервової тканини за умов зниження синтезу нейропептидів, що контролюється стероїдами.

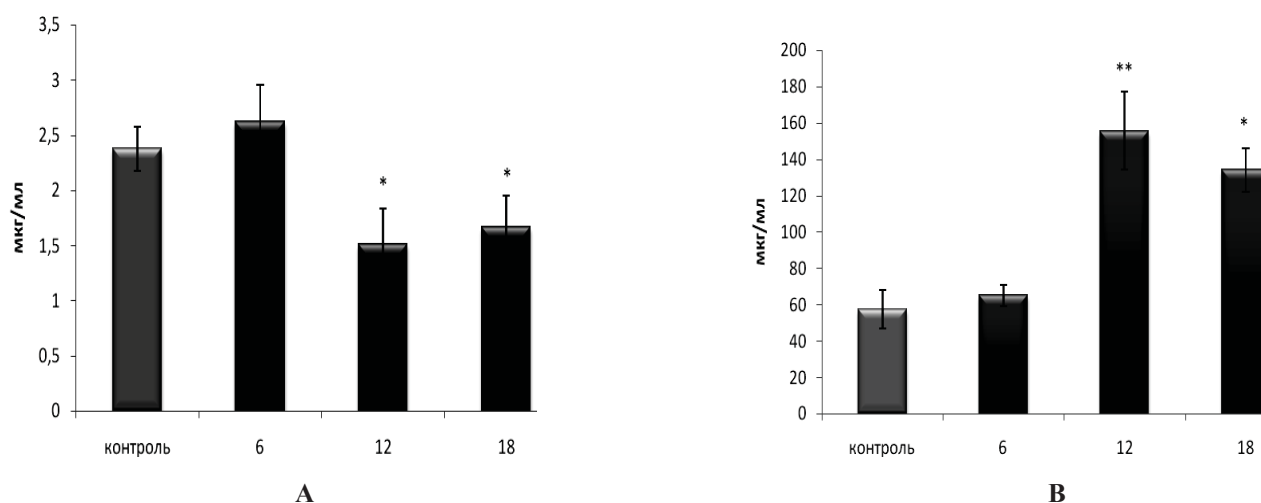


Рис. 7. Вміст розчинної форми НМКА (*- p < 0,09; n=10) (А) та мембранної форми НМКА (*- p < 0,005; ** - p < 0,02; n = 10) (Б) у таламусі/гіпоталамусі щурів за умов розвитку експериментального варикоцеле, 6–18-й – тижні розвитку варикоцеле після операції

ВИСНОВКИ

1. У хворих на варикоцеле значні двосторонні морфологічні зміни в тканині яєчок призводять до порушень запліднюючих властивостей еякуляту: незалежно від стадії захворювання у 66,7% хворих спостерігається зниження концентрації сперматозоонів, зменшення вмісту живих і збільшення кількості мертвих сперматозоонів, зниження загальної і активної рухливості сперматозоонів, збільшення вмісту сперматозоонів із патологічною будовою (частіше всього голівки і шийки) та зниження об'єму еякуляту.

2. Встановлено, що у хворих на варикоцеле має місце достовірне зниження рівня тестостерону в порівнянні з контрольною групою – у хворих з третьою стадією варикоцеле у 2,3 рази, першою та другою стадіями – у 1,7 і 1,5 рази відповідно, яке обумовлено ураженням клітин Лейдіга.

3. В експерименті на щурах встановлено, що при лівобічному варикоцеле патогістологічні зміни спостерігаються у всіх гемодинамічно пов'язаних органах (яєчко, придатки, передміхурова залоза, нирка та надниркова залоза зліва). Етіологія виникнення патоспермії при варикоцеле має мультифакторний характер. Спільно з ушкодженням сперматогенного епітелію дистрофічні зміни в інтерстиційних клітинах викликають ушкодження і клітин Лейдіга.

4. При експериментальному варикоцеле у щурів ушкодження клітин Лейдіга призводить до

суттєвого зниження рівня тестостерону в сироватці крові.

5. Зниження рівня тестостерону в крові щурів в умовах розвитку експериментального варикоцеле призводить до збільшення кількості S-100b в таламусі/гіпоталамусі (через 18 тижнів у 4 рази), що викликає деполімерізацію філаментної форми гліального фібрилярного кислого білка (ГФКБ) в розчинну форму, підвищуючи її кількість (через 18 тижнів збільшилася в 2 рази), що свідчить про пошкодження цих ділянок.

6. За умов експериментального варикоцеле порушення синтезу тестостерону впливає на метаболізм адгезивних білків у таламусі/гіпоталамусі (через 18 тижнів спостерігається зниження розчинної форми нейрональної молекули клітинної адгезії (НМКА) в 1,4 рази та підвищення мембранної – у 2,3 рази), що беруть участь у регуляції репродуктивної функції і регулюють виділення гормонів гіпофізу.

7. При експериментальному варикоцеле спільно з пошкодженням сперматогенного епітелію спостерігається зниження синтезу тестостерону, що призводить до порушень в гіпоталамо-гіпофізарній системі, а це, в свою чергу, викликає порушення синтезу тестостерону та регуляції сперматогенезу. Спільно з факторами, пошкоджуючими сперматогенну тканину, зниження кількості тестостерону веде до порушення місцевої регуляції сперматогенезу.

Список літератури

1. *Inhibition of testicular testosterone biosynthesis following experimental varicoceles in rats* / J. Rajfer, T.T. Turner, F. Rivera et al. // *Biol.Reprod.* – 1987. – V. 36. – P. 933–937.

2. Таневський В. Э. Сравнительный анализ эффективности различных методов лечения варикоцеле у суб(ин-)фертильных пациентов / В.Э. Таневский // *Андрология и генитальная хирургия.* – 2001. – № 1. – С. 25 – 33.

3. Щеплев П. А. Сравнение эффективности двух оперативных методов лечения варикоцеле у пациентов с нарушением фертильности / П. А. Щеплев, В.Э. Таневский // *Андрология и генитальная хирургия.* – 2003. – № 1. – С. 32– 40.

4. Першуков А.И. *Варикоцеле и некоторые вопросы мужского бесплодия.* – Киев, 2002. – С. 179–187.

5. Равник Л. *Варикоцеле как причина субфертильности и его оперативное лечение* / Л. Равник // *Урология и нефрология.* – 1974. – №5. – С.48–51.

6. Sayfan J. *Varicocele treatment: prospective randomized trial of 3 methods* / J. Sayfan, Y. Soffer, R. Orda // *J.Urol.* – 1992. – Vol.148. – P.1447–1449.

7. *Investigation and treatment of the subfertile male / W.F. Hendry, I.F. Sommerville, R.R. Hall et al. // Br. J. Urol. – 1973. – V. 45. – P. 684–692.*
8. *Cockett A.T.K. The varicocele / A.T.K.Cockett, H. Takihara, M.J. Constantino // Fertil. Steril. – 1984. – V. 41. – P. 5–11.*
9. *Lome L.G. Varicolectomy and infertility / Lome L.G., Ross L. // Urology. – 1977. – V. 9. – P. 416–418.*
10. *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.*
11. *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.*
12. *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.*
13. *Dailch J.A. Varicolectomy 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.*
14. *Степанов В.Н., Кадыров З.А. Диагностика й лікування варикоцеле.- М., 2001. – 200 с.*
15. *Страхов С.А.. Варикозне розширення вен гроздевидного сплетення и семенного канатика (варикоцеле). –М., 2001. – С.235.*
16. *Hornstein O.P. Testicular damage resulting from varicocele // Fortschr. Med. – 1980. – V.98. –N.34. – P. 1296 –1300.*
17. *Ultrastructural changes of Leydig cells in prepubertal varicocele / R. Ponchietti, A. Raugai, G. Grachi et al. // Acta Eur Fertil. – 1987. – Vol. 18. – P. 347– 348.*
18. *Сизякин Д.В. Некоторые механизмы формирования бесплодия при варикоцеле: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.40 «Урология» / Д.В. Сизякин. – М, 1996. – 23 с.*
19. *Коган М.И. Морфологические эквиваленты иммунного бесплодия при варикоцеле / М.И. Коган, Д.В. Сизякин, И.С. Дерержанова // Андрология и генитальная хирургия. – 2000. – № 1. – С.41.*
20. *Сапаргалиева А.Д. Морфофункциональное состояние яичка при бесплодии: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.40 «Урология» / А.Д. Сапаргалиева. – Алматы, 1995. – 36 с.*
21. *Hadziselimovic F. The value of testicular biopsy in patient with varicocele / F. Hadziselimovic // J.Urol. – 1986. – Vol. 135, N 4. – P. 707-710.*
22. *Садіков С. В. Репродуктивна функція чоловіків хворих на варикоцеле / С. В. Садіков, А. Л. Суварян // Урологія. – 2009. – Том 11. – №1. – С. 37–41.*
23. *Люлько А.В. Патогистологические именения в гемодинамически связанных органах при экспериментальном варикоцеле у крыс / А.В. Люлько, А.Л. Суварян, В.А. Бондарева // Урологія. – 2010. – Том 14. – №3. – С. 18–29.*
24. *Люлько О.В. Гормональні порушення при варикоцеле / О.В. Люлько, А.Л. Суварян // Урологія. – 2012. – Том 16. – №2. – С. 33–40.*
25. *Люлько О.В. Вплив рівня тестостерону на астрогліальну активність у ЦНС та зміна рівня астроцит специфічних білків у внутрішніх органах за умов розвитку експериментального варикоцеле у щурів / О.В. Люлько, А.Л. Суварян, Г.О. Ушакова // Урологія. – 2010. – Том 14. – №4. – С. 62–74.*
26. *Khalanskiĭ A.S. The distribution of glial fibrillary acidic protein and protein S-100 in experimental brain tumors in rats / A.S. Khalanskiĭ, G.M. Shevchenko, V.A. Berezin // Zh. Vopr. Neurokhir. Im. N. N. Burdenko. – 1991. – N 1. – P.19–22.*

Реферат

ГОРМОНАЛЬНИЙ МЕХАНІЗМ НАРУШЕННЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ

А.В. Люлько, А.Л. Суварян

В работе изучены гормональные изменения в крови, морфологические изменения в яичках и нарушения сперматогенеза больных варикоцеле. Также проведено экспериментальное исследование на 78 самцах крыс линии Вистар. Проведенное морфологическое исследование гемодинамических связанных органов, определена астроглиальная активность и уровень адгезивных белков в таламусе-гипоталамусе и других участках мозга крыс после создания экспериментального варикоцеле для уточнения роли гемодинамически связанных органов в нарушении сперматогенеза и синтеза тестостерона и их влияние на гипоталамо-гипофизарную систему.

Установлено, что у больных варикоцеле двусторонние морфологические изменения в тканях яичек приводят к нарушениям оплодотворяющих свойств эякулята – независимо от стадии заболевания в 67%. Имеет место достоверное снижение уровня тестостерона и повышение ФСГ. В эксперименте на крысах установлено, что при варикоцеле патогистологические изменения наблюдаются во всех гемодинамически связанных органах (яички, придатки, предстательная железа, левая почка, левый надпочечник). Вместе с повреждением сперматогенного эпителия, дистрофические изменения в интерстициальных клетках вызывают повреждение и клеток Лейдига, что приводит к существенному снижению уровня тестостерона в сыворотке крови (на 77% через 18 недель). Это способствует к повышению количества S-100b в мозгу, что вызывает деполимеризацию filamentной формы ГФКБ и повышения растворимой формы этого же белка в гормон-чувствительных отделах мозга (особенно в таламусе / гипоталамусе), что указывает на повреждение этих участков. Наблюдается достоверное снижение растворимой формы нейрональной молекулы клеточной адгезии (НМКА) (в 2 раза) и значительное повышение мембранной (в 3 раза).

Summary

HORMONAL MECHANISMS OF SPERMATOGENESIS DISORDERS IN VARICOCELLE

O.V. Lyulko, A.L. Suvaryan

This work is devoted to research the hormonal changes in the blood, morphological changes in the testes and spermatogenesis violation in varicocelle patients. And, the experimental study on 78 male Wistar rats was provided also. Beside of morphological study of hemodynamic related tissues the astrocyte specific activity and adhesion protein level in the thalamus-hypothalamus and other brain areas of rats after creation of experimental varicocelle were tested to clarify the role of hemodynamic related organs to initiate spermatogenesis and testosterone synthesis, and their effects on hypothalamic-pituitary system.

The work established the bilateral morphological changes in the testicular tissue in patients with varicocelle leading to violations of fertilizing properties of semen, regardless of stage of disease in 67% of patients. There is a significant testosterone decrease and FSH increase. In the experiment on rats established that varicocelle lead to pathological changes in the all observed hemodynamic related organs (testis, prostate gland, left kidney, left adrenal gland). However, damage of spermatogenic epithelium, degenerative changes of supported cells that cause the damage of Leydyh cells, leading to a significant decrease in testosterone level in serum (by 77%), which in turn leads to an increase in the number of S-100b in brain that induce the depolymerization of filament form of glial fibrillar acid protein (GFAP) and increase the soluble forms of the same protein in hormone-sensitive brain regions (especially in the thalamus/ hypothalamus and cerebellum), suggesting damage to these areas. There is a significant decrease of soluble forms of neuronal cell adhesion molecule (NCAM) (to 2 times) and a significant increase of membrane NCAM (to 3 times).

The molecular disturbances in the hypothalamic-pituitary system can serve as a trigger violation of the regulation of spermatogenesis and testosterone production.

Молекулярные нарушения в гипоталамо-гипофизарной системе, могут привести к нарушению регуляции сперматогенеза и продукции тестостерона.

Ключевые слова: левостороннее варикоцеле, нарушение сперматогенеза, гормональное нарушение, астроглиальная активность, адгезивные белки.

Key words: left side varicocele, spermatogenesis, hormonal disorders, astrocyte specific and adhesion proteins.