

УДК 612.017:616.6.-002.2-022.7

СУДИННИЙ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ФАКТОР РОСТУ СІМ'ЯНОЇ ПЛАЗМИ ТА ПОКАЗНИКИ АСТЕНОЗОСПЕРМІЇ ТА ТЕРАТОЗОСПЕРМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПРОСТАТИТ, УСКЛАДНЕНИЙ ЕКСКРЕТОРНО - ТОКСИЧНИМ БЕЗПЛІДДЯМ*ДРАННІК Г.М., ПОРОШИНА Т.В., ДОБРОВОЛЬСЬКА Л.І.*

ДУ "Інститут урології НАМН України"

На сьогоднішній день сучасна медицина не має точних даних відносно причинних факторів і механізмів формування непліддя у хворих на хронічний простатит (ХП). З літератури відомо, що бактеріоспермія і лейкоцитоспермія та пов'язані з цим продукція прозапальних медіаторів, у тому числі IL-1b/a, TNF-a, IL-6, IL-8, G-CSF, C3 компоненту комплементу, С-реактивного білку, реактивних радикалів кисню, протеаз тощо, асоційовані з патоспермією та порушенням репродуктивної функції у чоловіків [1, 2, 3].

Проте відомо, що у хворих на хронічний простатит за відсутності бактеріоспермії і лейкоцитоспермії безпліддя часто формується при умовно - нормальних показниках спермограми.

Одним з перспективних підходів до вирішення проблеми патогенезу ХП та екскреторно-токсичного безпліддя, що формується під час його перебігу, може бути визначення спектру та рівня цитокінів еякуляту з урахуванням даних щодо їх походження та реалізації біологічної дії. З'ясовано, що цитокіни сім'яної плазми виграють важливу роль не тільки на інтра – та пост-тестикулярних етапах сперматогенезу, але і в забезпеченні регуляції доімплантаційних етапів формування ембріону та його імплантації *in vivo*. Пов'язано це може бути, що найменше, з двома причинами. По – перше, сперматозоїди експресують рецептори до ряду цитокінів (отже, можуть і зв'язувати), і як наслідок, їх функціональний стан може змінюватися [5]. По-друге, в експериментальних роботах було визначено, що не тільки сперматозоїди, а й сім'яна плазма попадає через Zervix в Cavum. Отже, реакції, що виникають після контакту цитокінів сім'яної плазми та епітеліальних, стромальних і імунних клітин в ендометрії, може впливати на результати імплантації бластоцисти [6]. Так, однією з причин неможливості імплантації бластоцисти при використанні допоміжних репродуктивних технологій вважається порушення властивостей еякуляту за рівнем цитокінів [4].

Існують фактичні данні, що цитокіни сім'яної плазми приймають участь в організації молекулярних та клітинних змін в ендометрії матки, забезпечують максимальну його рецептивність до імплантації ембріону, індукують каскад подій, результатом яких є посилення ендогенної експресії і продукції цитокінів (LIF, GM-CSF та

інших ростових факторів) з ембріотрофічними властивостями [4]. Позитивна роль факторів сім'яної плазми в до - імплантаційному розвитку та імплантації ембріона показана при лікуванні неплідних подружніх пар з використанням допоміжних репродуктивних технологій. Так, було визначено прогностичну цінність концентрації судинного фактору росту ендотелію (VEGF) в сім'яній плазмі чоловіків як одного з факторів, що збільшував шанс на запліднення та вагітність у пацієнтів, яким було проведено екстрокорпоральне запліднення та трансфер ембріона [7].

Питання впливу цитокінів сім'яної плазми на фертильний потенціал еякуляту, у тому числі й морфо – функціональні характеристики сперматозоїдів, залишаються не вирішеними.

В зв'язку з цим, метою роботи поставлено визначити у хворих на хронічний простатит, ускладнений екскреторно-токсичним непліддям морфологічні і функціональні характеристики сперматозоїдів в залежності від концентрації VEGF в сім'яній плазмі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано результати імунологічного та сперматологічного обстеження 55 чоловіків репродуктивного віку (25 - 47 років), хворих на хронічний простатит, ускладнений екскреторно – токсичним непліддям, які проходили лікування у відділенні сексопатології ДУ «Інститут урології АМН України» (зав. відділом д. мед. н., професор І. І. Горпинченко).

Непліддя виникло на фоні хронічного неспецифічного простатиту, який або передував непліддю, або був діагностований при звертанні хворих в клініку з приводу непліддя. Діагноз був поставлений хворим клінічно на підставі анамнезу, огляду та пальпації статевих залоз, а також лабораторно за результатами стандартних сперматологічних, бактеріологічних, ензимологічних та гормональних методів дослідження. На період обстеження у пацієнтів не були виявлені симптоми уретриту та інфікування еякуляту, секрету передміхурової залози і сечі. Тривалість захворювання становила від 3 до 7 років.

Мікроскопічне дослідження еякуляту проводили за рекомендаціями ВООЗ [8]. Оцінювали показники спермограми, кожен з яких може істотно впливати на фертильні властивості еяку-

ляту: кількість сперматозоїдів в 1 мл та в еякуляті, кількість живих та мертвих сперматозоїдів, рухливість (по 4 критеріях: а – швидкі поступальні рухи; b – повільні, в'ялі поступальні рухи; с – не поступальні рухи (коливальні або маятниковоподібні, манежні); d – нерухливі сперматозоїди); патологічні форми та кількість лейкоцитів; Результати виражали у відсотках.

Концентрацію VEGF в сім'яній плазмі визначали на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі STAT-Fax 303 Plus (США) з використанням тест-систем виробництва "Invitrogen" у відповідності з інструкціями виробників. Отримані результати досліджень оброблені за допомогою програмного продукту "MedStat" (Україна) з використанням описових статистик та кореляційного аналізу. Достовірною вважали різницю при $p < 0.05$.

За результатами сперматологічного обстеження критеріями включення пацієнтів в дослідну групу були показники спермограми, що характеризували еякуляти як фертильні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами дослідження еякуляту встановлено, що VEGF визначався у всіх пробах сім'яної плазми обстежених хворих, його концентрація (медіана / 25 квартиль : 75 квартиль) дорівнювала 2646/ 2162 : 2756 пг/мл при мінімальному значенні - 2030 пг/мл та максимальному - 2784 пг/мл. Зауважимо, що ці показники значно перевищували показники VEGF в периферичній крові, які складали, відповідно, 87.5 / 53.9 : 90.8 пг /мл.

Однак статистично значущої різниці з показниками VEGF в сім'яній плазмі практично здорових чоловіків не отримано ($p = 0.260$), рис. 1.

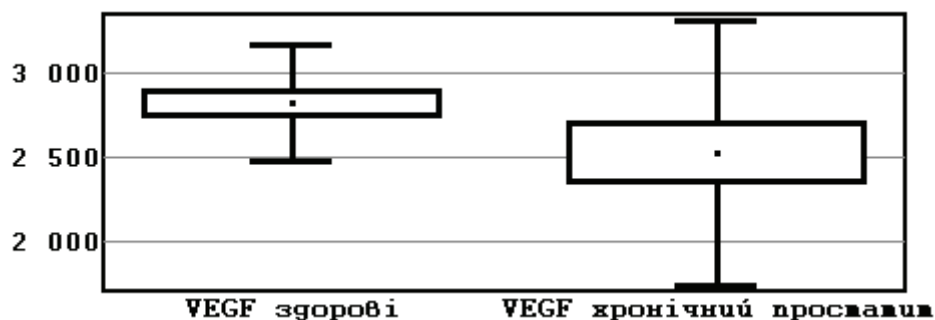


Рис. 1 – Концентрація VEGF в сім'яній плазмі здорових чоловіків та хворих на хронічний простатит

Аналіз отриманих в результаті дослідження даних на кореляційний зв'язок показав, що концентрація VEGF в сім'яній плазмі не залежить від кількості лейкоцитів в еякуляті ($p > 0.05$), кількості сперматозоїдів в 1 мл та в загальному об'ємі ($p > 0.05$) та кількості живих / мертвих сперматозоїдів ($p > 0.05$).

При цьому міцний ($rP = 0.726$) кореляційний зв'язок існує між рівнем VEGF та відсотком ак-

тивно – рухливих сперматозоїдів категорії "а" ($p = 0.027$).

Рівняння лінійної регресії має вигляд:

$$\text{Var1} = 20.46 * \text{Var4} - 75.93,$$

де Var1 – концентрація VEGF в сім'яній плазмі, Var4 – відсоток активно – рухливих сперматозоїдів категорії "а"; графічне зображення наведено на рис. 2.

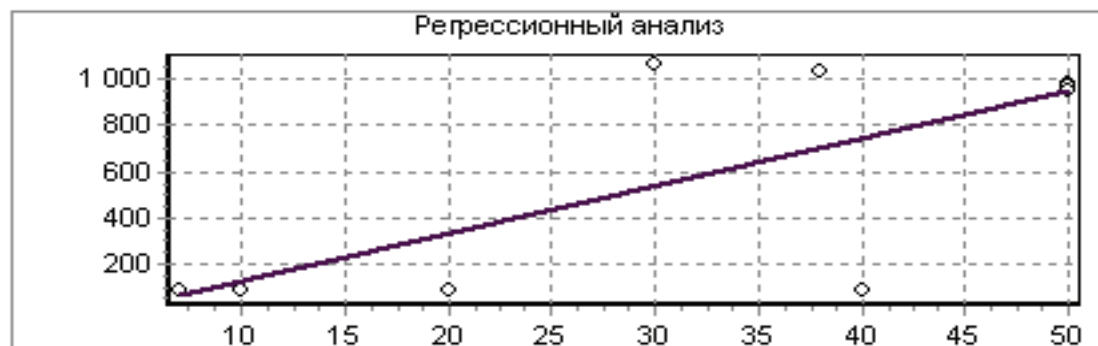


Рис.2 - Графік регресійного аналізу залежності відсотка активно – рухливих сперматозоїдів категорії "а" від концентрації VEGF в сім'яній плазмі

Зв'язок між кількістю нерухомих сперматозоїдів та концентрацією VEGF в сім'яній плазмі відсутній ($p = 0.152$).

Також встановлено відсутність залежності між концентрацією VEGF в еякуляті та відносною кількістю сперматозоїдів нормальної будови ($p > 0.05$); дефектних сперматозоїдів з патологією головки ($p = 0.165$); шиї ($p = 0.543$), хвоста ($p = 0.472$). Індекс тератозооспермії також не пов'язаний з концентрацією VEGF в еякуляті хворих на хронічний простатит, ускладнений екскреторно – токсичним непліддям.

В літературі відомі дані, що VEGF належить ключова роль в регуляції фізіологічного та патологічного ангиогенезу. Показано, що ендогенний (не зв'язаний) VEGF в широкому діапазоні концентрацій визначається у пацієнтів з злоякісними пухлинами та метастазами, у тому числі і простати, діабетичними ренопатіями, серцево – судинними захворюваннями [9]. Встановлено, що втрата навіть однієї алелі VEGF призводить до ембріональної смерті експериментальних тварин із-за патології формування судинної системи [10]. Біологічне значення ефектів VEGF, що в значній кількості продукується клітинами репродуктивного тракту у чоловіків, не з'ясовано. Показано, що Flk - і Flt1 - рецептори до VEGF присутні на сперматоцитах [11] та зрілих сперматозоїдах у тварин [7], отже, ефекти VEGF на сперматозоїди еякуляту можуть бути прямими.

З урахуванням цих даних літератури та за результатами проведеного дослідження вважаємо, що зниження потенціалу чоловічої фертильності у хворих на хронічний простатит певною мірою пов'язано з впливом VEGF на функціональний стан сперматозоїдів. Одним з ефектів VEGF, що присутній в еякуляті, є посилення рухливості сперматозоїдів; зниження концентрації VEGF в еякуляті призводить до зниження відсотка сперматозоїдів з швидким поступальним рухом.

ЛІТЕРАТУРИ

1. *Nickel J. C.* Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index / J. C. Nickel, J. Downey, D. Hunter [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2001. – Vol. 165. – P. 842 - 845.
2. *Разумов С. В.* Роль цитокинов в диагностике хронического простатита / С. В. Разумов, А. А. Медведев, Н. В. Чирун [и др.] // *Урология*. – 2003. - № 6. – С. 25 – 27.
3. *Пушкарь Д. Ю.* Хронический простатит: что нас тревожит ? / Д. Ю. Пушкарь, А. С. Сегал // *Андрология и генитальная хирургия*. – 2008. - № 1. – С. 43 - 46.
4. *Айзикович Б. И.* Взаемосвязь морфологических нарушений сперматозоидов с уровнем цитокинов семенной плазмы у мужчин,

состоящих длительное время в бесплодном браке / Б. И. Айзикович, И. Б. Айзикович, О. Ю. Верба, В. А. Козлов // *Медицинская иммунология*. – 2008. – Т. 10, № 2 - 3. – С. 203 – 208.

5. *Gutsche S.* / Transforming growth factor- 1 in seminal plasma might facilitate opening the window of implantation / S. Gutsche, M. von Wolff, T. Strowitzki, C. J. Thaler // *Hum. Reprod.* – 2002. - Vol. 17. – P. 1 – 6.
6. *Kunz G.* / The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy // G. Kunz, D. Beil, D. Deininger [et al.] // *Hum Reprod.* – 1996. – Vol. 11 (3). – P. 627 – 632.
7. *Obermaier A.* Vascular endothelial growth factor and its receptors in male fertility / A. Obermaier, A. Obruca, M. Pohl, M. [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1999. – Vol. 72. – P. 269 – 275.
8. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью / Пер. с англ. ; под ред. Л. Ф. Курило. – М.: Издательство «Мед Пресс», 2001. – 144 с.
9. *Joseph B.* Androgens regulate vascular endothelial growth factor content in normal and malignant prostatic tissue / Joseph B. // *Prostate*. – 2001. – Vol. 49. – P. 293 – 305.
10. *Ferrara A.* The finding that the loss of even a single VEGF allele results in embryonic lethality points to an irreplaceable role played by this factor in the development and differentiation of the vascular system / A. Ferrara [et al.] // *Endocr. Rev.* - 1997. - Vol. 18. - P. 4 -25.
11. *Marti H. H.* Systemic hypoxia changes the organ-specific distribution of vascular endothelial growth factor and its receptors / H. H. Marti, W. Risau // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 1998. - Vol. 95. – P. 15809 – 15814.

РЕЗЮМЕ

СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЫ И ПОКАЗАТЕЛИ АСТЕНОЗОСПЕРМИИ И ТЕРАТОЗОСПЕРМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ЭКСКРЕТОРНО – ТОКСИЧЕСКИМ БЕСПЛОДИЕМ

Дранник Г.Н., Порошина Т.В., Добровольская Л.И.
ГУ «Институт урологи АМН Украины»

Обобщены результаты исследования ELISA – методом на STAT-FAX 303 Plus концентраций сосудистого эндотелиального фактора роста в семенной плазме 55 пациентов с хроническим абактериальным простатитом, осложненным экскреторно – токсическим бесплодием и на основании корреляционного анализа его эффекты на морфо - функциональные характеристики сперматозоидов. Обнаружена прямая корреляционная связь концентрации VEGF в эякуляте и количества активно – подвижных сперматозоидов.

Ключевые слова: хронический простатит, сосудистый эндотелиальный фактор роста, спермограмма.