

ВИКОРИСТАННЯ ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ У ВІДНОВЛЕННІ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКІВ**Харківська медична академія післядипломної освіти**

ВИКОРИСТАННЯ ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ У ВІДНОВЛЕННІ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКІВ – В структурі причин репродуктивних порушень у чоловіків андрогенна недостатність займає одне з перших місць. Метою даного дослідження було вивчення впливу трансплантації сім'яників, отриманих від плодів 16-24 тижнів гестації на стан сперматогенезу, імунологічних показників, рівень основних гормонів гіпофізарно-гонадної системи у інфертильних чоловіків з порушеннями репродуктивного здоров'я внаслідок часткового андрогенного дефіциту. Всього було обстежено 89 чоловік, 64 з них було проведено лікування з приводу секреторної форми непліддя чоловіків. Контрольну групу склали 25 здорових чоловіків, які не мали порушень репродуктивної функції. За результатами проведеного дослідження було визначено, що використання трансплантації криоконсервованих сім'яників плода 16-20 тижнів гестації для лікування чоловічого непліддя, обумовленого андрогендефіцитним станом, має високу ефективність (результат визначається вже на 10-у добу після трансплантації), значний економічний ефект (достатньо одноразового втручання в амбулаторних умовах), комплексну дію як на сперматогенез, так і на гормональні та імунологічні показники, і може бути широко застосований в урологічній практиці.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТКАНЕВОЙ ТЕРАПИИ В ВОССТАНОВЛЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У МУЖЧИН – В структуре причин репродуктивных нарушений у мужчин андрогенная недостаточность занимает одно из первых мест. Целью данного исследования было изучение влияния трансплантации семенников, полученных от плодов 16-24 недель гестации на состояние сперматогенеза, иммунологических показателей, уровень основных гормонов гипофизарно-гонадной системы у инфертильных мужчин с нарушениями репродуктивного здоровья вследствие частичного андрогенного дефицита. Всего было обследовано 89 мужчин, 64 из них было проведено лечение по поводу секреторной формы бесплодия. Контрольную группу составили 25 здоровых мужчин, которые не имели нарушений репродуктивной функции. По результатам проведенного исследования было определено, что использование трансплантации криоконсервированных семенников плода 16-20 недель гестации для лечения мужского бесплодия, обусловленного андрогендефицитным состоянием, имеет высокую эффективность (результат определяется уже на 10-е сутки после трансплантации), значительный экономический эффект (достаточно однократного вмешательства в амбулаторных условиях), комплексное действие как на сперматогенез, так и на гормональные и иммунологические показатели, и может быть широко распространен в урологической практике.

THE USE TISSUE THERAPY AT COMPENSATION OF MEN'S REPRODUCTIVE HEALTH – Androgen deficiency holds one of first places at ethiological structure of men's reproductive health disorders. The aim of our work was to study the influence of testes' transplantation, got from 16-24 weeks' gestation term fetus, on the spermatogenesis' state, immunological aspects, the level of main enzymes of hypophis-gonads system at infertile men with reproductive health disorders because of androgen deficiency. 89 men were observed – 64 patients were been treating of secretarial form of men's infertility. Control group consisted of 25 healthy men without any reproductive function disorders. The results of the research showed that the usage of transplantation of cryopreserved fetal testes (16-24 weeks' gestation term) for treatment men's infertility, formed by androgen deficiency, has high efficiency (result can be discovered on 10 day after transplantation), impressive economical effect, complex acting either on spermatogenesis or enzyme and immunological aspects, and it can be used at urology practice widely.

Ключові слова: непліддя, тканинна терапія.

Ключевые слова: бесплодие, тканевая терапия.

Key words: infertility, tissue therapy.

ВСТУП Згідно з даними сучасної літератури, 12-15 % сімейних пар страждають непліддям, з них чоловічий фактор складає 40-45 % [1]. В структурі причин репродуктивних порушень у чоловіків андрогенна недостатність займає одне з перших місць. Традиційна замісна гормональна терапія при андрогендефіцитних станах далеко не завжди нормалізує фертильність, має безліч негативних ефектів, що змушує шукати альтернативні підходи до лікування чоловічого непліддя. До них можна віднести тканинну терапію. В літературі зустрічаються дані про використання ксенотрансплантації сім'яників для лікування порушень сперматогенезу, але статеві залози новонароджених поросят, як

чужорідна тканина для чоловічого організму, є імунологічно і хромосомно несумісною, несе у собі усі недоліки та видові відмінності – білкові, імунологічні, генетичні, – що проявляється алергізацією організму, виробленням антитіл [2]. В свою чергу, плодові сім'яники являють собою фетотестикулярну тканину, одержану від плодів 16-24 тижнів гестації, які мають ряд переваг перед тканиною статевих залоз дорослого чоловіка: більшу стійкість до ішемії, більш виражену пластичність структурних елементів, високу проліферативну активність, вміст великої кількості біологічно активних речовин. Крім того, плодові сім'яники мають найбільшу кількість клітин Лейдига – інтерстиціальних ендокриноцитів, які мають більші потенції росту порівняно з клітинами тканини сім'яників дорослої людини і за своєю тестостеронсинтезуючою активністю практично не поступають активності тестисів статевозрілого чоловіка; мають менш імуногенну дію, що пов'язано з низькою експресією м-РНК головного комплексу гістосумісності [3]. Таким чином, плодовим сім'яникам властиві тестостеронпідвищуюча і андрогенстимулююча дії. Підвищення рівня тестостерону відбувається за рахунок гормону, який секретується трансплантованими клітинами Лейдига, а також паракринного ефекту, стимулюючої дії трансплантата на клітини яєчок через ростові чинники високої біологічної активності [4].

Таким чином, дослідження можливостей використання трансплантації криоконсервованих статевих залоз плода для відновлення репродуктивної функції у чоловіків є дуже актуальним.

Метою дослідження було вивчення впливу трансплантації сім'яників плода 16-24 тижнів гестації на стан сперматогенезу, імунологічних показників, рівень основних гормонів гіпофізарно-гонадної системи у інфертильних чоловіків з порушеннями репродуктивного здоров'я внаслідок часткового андрогенного дефіциту.

Для досягнення визначеної мети були сформульовані наступні завдання: по-перше, провести порівняльне дослідження впливу традиційної медикаментозної терапії і тканинної лікування на генеративну функцію; по-друге, з'ясувати механізм дії плодових сім'яників за результатами динамічного спостереження за сперматогенезом, імунологічними та гормональними показниками.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Всього було обстежено 89 чоловік, 64 з них було проведено лікування з приводу секреторної форми непліддя чоловіків. Контрольну групу склали 25 здорових чоловіків, які не мали порушень репродуктивної функції. Вік обстежених коливався від 19 до 44 років (в середньому (29,4+8,1) року). Непліддям страждали протягом 1-12 років, в середньому – (4,2+3,1) року. Хворі були розділені на дві групи. Першу (основну) групу склали 29 чоловіків, яким для лікування непліддя використовували трансплантацію криоконсервованих плодових сім'яників, одержаних з криобанку Інституту проблем кріобіології та кріомедицини НАН України (директор – академік НАН України, професор В.І. Грищенко). У другу групу (порівняння) увійшли 35 хворих, які одержували замісну медикаментозну терапію у вигляді тестостерона ундеканоату (адриол) по 40 мг двічі на добу протягом місяця, з подальшою корекцією дози препарату залежно від гормональних показників.

Трансплантацію криоконсервованих сім'яників плода 16-24 тижнів гестації здійснювали таким чином: безпосередньо перед трансплантацією проводилося деконсервування плодових сім'яників шляхом розморожування на водяній бані (37 °C) і під інфільтраційною анестезією (2 % новокаїн) їх підсаджували підшкірно у верхній зовнішній квадрант

сідниці. На відміну від проведених В.А. Керос досліджень з використання фетотестикулярної тканини при гіпогонадізмі, для покращення ефекту ми проводили трансплантацію плодових сім'яників без занурювання їх до амніотичної оболонки. Однократне застосування препарату дозволяло проводити лікування в амбулаторних умовах.

Обстеження включало огляд хворих, збір анамнезу, клініко-лабораторне дослідження в повному обсязі, в тому складі мікробіологічне вивчення секрету простати, еякуляту, ультразвукове та пальцеве ректальне дослідження для виключення органічних уражень статевої системи. Крім цього, у всіх чоловіків старше 35 років вивчався рівень сироваткового простатспецифічного антигену. У всіх пацієнтів було визначено вихідні дані сперматогенезу за даними спермограми, імунологічні показники, рівень тестостерону, лютеонізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), визначені радіоімунологічним способом. Для контролю за ефективністю лікування у чоловіків основної групи та групи порівняння проводили дослідження вказаних показників через 10 діб і через 1 місяць після лікування. Одержані результати оброблялися статистично, вірогідність оцінювалася за методом Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінку ефективності лікування проводили за даними основних клінічних показників, спермограми, результатів гормонального та імунологічного обстеження. Аналізуючи спермограму, увагу звертали, головним чином, на кількість та концентрацію сперматозоїдів, їх рухомість, зміст патологічних форм. Через 10 днів після лікування концентрація спермій підвищувалась в обох групах, але вірогідні ($p < 0,05$) результати відмічені в основній групі (від $9,3 \pm 1,8$ млн до $28,5 \pm 2,6$ млн). Через 1 місяць після лікування підвищувалась концентрація сперматозоїдів в обох обстежених групах, але після тканинної терапії вона було вірогідно ($p < 0,05$) вищою і досягала контрольних показників ($54,6 \pm 3,7$ млн).

Вміст рухомих сперматозоїдів після лікування підвищувався в основній групі та групі порівняння в різній мірі. У разі трансплантації сім'яників плода вже через 10 днів вміст рухомих спермій склав $18,7 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$). Максимальних показників вони досягали через місяць після трансплантації – $42,1 \pm 4,2\%$ ($p < 0,01$). В групі порівняння ці показники були дещо нижчими – $10,3 \pm 1,4\%$ та $22,6 \pm 4,5\%$, відповідно.

Вірогідне ($p < 0,05$) зниження числа дегенеративних форм спермій відмічено лише через місяць після проведення трансплантації (від $66,3 \pm 18,5\%$ до $37,1 \pm 9,2\%$), в групі з гормональною корекцією – від $63,6 \pm 11,8\%$ до $37,2 \pm 10,6\%$. Отримані дані свідчать про стимулюючу дію плодових сім'яників, котра призводить до більш значного підвищення концентрації активно-рухомих спермій і зниження кількості їх аномальних форм порівняно з групою, де проводилась гормональна терапія.

Динамічні дослідження гормональних показників продемонстрували наступні зміни. Концентрація ЛГ в сироватці крові вірогідно не змінювалась через 10 днів після лікування ($2,2 \pm 0,15$) МОД/мл) і значно підвищилась через місяць

після трансплантації ($8,7 \pm 0,2$) МОД/мл). Рівень ФСГ вірогідно підвищувався з $1,9 \pm 0,3$ МОД/мл до $4,3 \pm 0,2$ МОД/мл вже через 10 днів після проведення тканинної терапії, і до $5,4 \pm 0,3$ МОД/мл – через місяць після трансплантації ($p < 0,05$). Концентрація тестостерону на тлі трансплантаційного лікування підвищувалася протягом місяця, досягаючи $14,2 \pm 0,3$ нмоль/л % ($p < 0,05$). Підвищення рівня статевих гормонів під впливом тканинної терапії обумовлено як гіпофізарною стимуляцією ендокринної функції статевих залоз, так і місцевою дією плодових сім'яників.

Треба відзначити, що зміни гормональних показників при традиційній терапії і тканинній трансплантації вірогідно не відрізнялися, що вказує на ефективну гормонокоригуючу дію сім'яників плода.

Аналізуючи імунологічні показники після трансплантаційного лікування, було відзначено підвищення майже в 2 рази кількості лімфоцитів (від 1080 ± 165 до 2280 ± 210 в 1 мкл), Т-лімфоцитів з 594 ± 49 до 1368 ± 112 в 1 мкл, Т-хелперів (від 378 ± 42 до 821 ± 67 , Т-супресорів з 216 ± 28 до 547 ± 36). Імунорегуляторний індекс знижувався з $1,75 \pm 0,15$ до $1,5 \pm 0,2$. Фагоцитарний індекс знижувався з $54,3 \pm 2,5\%$ до $48 \pm 1,8\%$, також зменшувалося фагоцитарне число (з $7,2 \pm 0,3$ до $6,3 \pm 0,2$ %). На відміну від тканинної терапії, традиційне гормонозамісне лікування не приводить до покращення імунологічних показників ($p > 0,05$). Таким чином, трансплантація плодових сім'яників значно змінює тканинний імунітет, викликаючи його нормалізацію.

Таким чином, використання трансплантації кріоконсервованих плодових сім'яників плода 16-20 тижнів гестації для лікування чоловічого непліддя, обумовленого андрогендефіцитним станом, має високу ефективність (результат визначається вже на 10-ту добу після трансплантації), має значний економічний ефект (достатньо одноразового втручання в амбулаторних умовах), комплексну дію як на сперматогенез, так і на гормональні та імунологічні показники, і може бути широко застосовуваний в урологічній практиці.

ВИСНОВКИ 1. Трансплантація кріоконсервованих плодових сім'яників є ефективним методом тканинної терапії при андрогендефіцитних формах репродуктивних порушень.

2. Використання трансплантації кріоконсервованих плодових сім'яників в лікуванні деяких форм чоловічого непліддя приводить до нормалізації сперматогенезу, імунологічних та гормональних показників вже на 10-й день після лікування, що ще покращуються після дії, протягом місяця.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возианов А.Ф. Руководство по урологии. – В 3-х т. – К., 2002.
2. Лучицький Є.В., Кобяков С.К., Зубкова Г.А. Ксенотрансплантація органної культури сім'яників для лікування сексуальних розладів у чоловіків при гіпогонадізмі // Трансплантологія. – 2003. – Том 4. – № 1. – С. 165-166.
3. Грищенко В.І., Керос В.А., Бондаренко В.О. Кріоконсервування та клінічне застосування фрагментів фетотестикулярної тканини після кріоконсервування: Метод. рекомендації. – Харків. – 1999. – 10 с.
4. Басмаджян М.Е., Геворкян В.И. О перспективности применения культивируемых клеток Лейдига семенников человека в трансплантационной эндокринологии // Тез. докл IV съезда эндокринологов Украины "Современные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии" – К.: 1987. – С. 27.