

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ І МАРКЕРИ АЗООСПЕРМІЇ У ЧОЛОВІКІВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів)

vorobetsm@i.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри урології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Молекулярно-генетичні, імунологічні та біохімічні фактори прогнозування урологічних захворювань» (№ державної реєстрації 0118U000107) та кафедри медичної біології «Дослідження системних і паракринних регуляторних механізмів у забезпеченні гомеостазування функціонально-метаболических параметрів організму за умов адаптації до дії екстремальних чинників різної природи» (№ державної реєстрації 0116U004510).

Вступ. Неплідність в шлюбі є важливою медико-соціальною проблемою і це пояснює підвищену увагу багатьох дослідників до проблеми репродуктивного здоров'я населення [1-5]. За даними Американського товариства репродуктивної медицини, розповсюдженість непліддя в США складає 12% населення репродуктивного віку [6]. Раніше відсутність вагітності в парі пов'язували із захворюваннями жіночої статевий системи. Однак сучасні дослідження свідчать, що практично в половині випадків непліддя в шлюбі обумовлено чоловічим фактором неплідності [7-10]. В останні роки розповсюдженість непліддя у чоловіків у різних країнах, зокрема в Україні, тільки зростає [2,11-15].

Під терміном «непліддя» розуміють відсутність настання вагітності у жінок протягом 1 і більше років у сексуально активній парі [6,8,16,17]. Однією з найскладніших для лікування форм чоловічого непліддя є азооспермія. В залежності від причин і характеру порушення сперматогенезу азооспермію більшість дослідників поділяють на обструктивну (екскреторну) (ОА) та необструктивну (секреторну) (НОА) [6]. За чоловічого непліддя азооспермію серед інших патоспермій виявляють у 10-15 % пацієнтів. Доля обструктивної та необструктивної форм складає приблизно 40 % і 60 % відповідно [6,12]. За іншими даними НОА є домінуючою формою патології і зустрічається у 80-90 % усіх випадків азооспермії [9,18,19]. Також є дані, що за результатами біопсій структура форм азооспермії наступна: обструктивна 55 %, необструктивна – 45 % [20]. При цьому основними причинами обструктивної азооспермії були інфекційно-запальні захворювання (50,7 %), післяопераційні (28,3 %) та посттравматичні (10,4 %) порушення, вроджені аномалії сім'явивідних шляхів (6 %) та кісти придатка яєчка (4,6 %). Причинами необструктивної азооспермії були вторинний гіпергонадотропний гіпогонадизм (35,2 %), наслідки невчасно пролікованого варикоцеле (25,9 %), первинний гіпогонадизм (20,4 %), хромосомні делеції та транслокації (13 %), синдром Клайнфельтера (5,5 %) [20].

При азооспермії, на даний час, практично єдиним і достовірним методом діагностики є біопсія яєчка, яка дозволяє не тільки диференціювати секреторну

та екскреторну форми непліддя, але й визначити важкість порушення сперматогенезу, виходячи із гістологічної картини біоптату [8,21]. Оскільки отримання біоптатів є травмуючим фактором із малим виходом матеріалу, йде пошук інших прогностичних маркерів непліддя, зокрема в крові.

Мета дослідження: провести аналіз літературних даних і співставити із власними щодо сучасних поглядів на класифікацію, етіологію, патогенез і пошук маркерів різних форм азооспермії.

Об'єкт і методи дослідження. Використані методи системного, порівняльного та контент-аналізів, бібліосемантичний метод вивчення сучасних наукових досліджень щодо етіології та патогенезу інфертильності чоловіків. Опрацьовано дані літератури в наступних базах даних: Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar. Використані методи отримання біоптатів яєчок та їх мікроскопічного дослідження, а також дослідження вмісту ряду гормонів у сироватці крові [8,22,23].

Результати дослідження та їх обговорення. Класифікація чоловічого непліддя. При чоловічому неплідді мають місце різні форми порушення сперматогенезу [3,24,25]: олігоспермія (недостатній об'єм еякуляту, менше 1,5 мл), олігозооспермія (концентрація сперматозоїдів менше 15 млн/мл), астенозооспермія (менше 32 % сперматозоїдів із прогресивним рухом, або менше 40 % разом активнорухливих та слаборухливих сперматозоїдів), тератозооспермія (більше 96 % патологічно змінених сперматозоїдів), лейкоцитозооспермія (вміст лейкоцитів в еякуляті більше $1,0 \cdot 10^6$ /мл) та азооспермія (відсутність сперматозоїдів в еякуляті).

Азооспермію визначають як повну відсутність сперматозоїдів в еякуляті. Ця патоспермія зустрічається у 2 % усіх чоловіків та у 12-15 % неплідних чоловіків [26-29]. Азооспермія є найбільш складною для лікування формою непліддя [8,17,21,30,31].

Слід відмітити, що на даний час існують щонайменше кілька класифікацій чоловічого непліддя пов'язаного з азооспермією, але більшість із них відображає лише окремі аспекти, такі як клінічні форми, локалізація патологічного процесу, характеристика різних типів патоспермій тощо [2,32,33]. Так, наприклад, одна із класифікацій об'єднує гормональну та сперматоутворюючі функції яєчок і характеризує етіологічні фактори їх порушень [27,32,34]. Багато із авторів розрізняють первинне (секреторне), вторинне (екскреторне), змішане, аутоімунне та ідіопатичне непліддя [2,18,33,35,36]. Секреторне непліддя у даному випадку характеризується впливом на тканину яєчка шкідливих факторів, що в подальшому призводить до порушення сперматогенезу тощо [37-39]. Екскреторна форма непліддя характеризується обструкцією сім'явивідного каналу, однак, при цьому здебільшого процес сперматогенезу не порушується [5,20,40].

Порушення цілості гемато-тестикулярного бар'єру при дії різних шкідливих факторів призводить до розвитку аутоімунних реакцій проти сперматозоїдів, що своєю чергою спричиняє функціональні порушення цих клітин [33,41]. При цьому на сперматозоїдах визначаються антиспермальні антитіла. Однак антиспермальні антитіла часто зустрічаються і у фертильних чоловіків, але в нормі їх кількість не повинна перевищувати 50 % від рухомих форм сперматозоїдів [33,36]. Оскільки зараз у багатьох випадках не вдається встановити справжню причину чоловічого непліддя, прийнято говорити про ідіопатичне непліддя [2,42].

Чоловіче непліддя – мультифакторне захворювання, що включає в себе ряд патологічних станів сечостатевої системи та екстрагенітальної сфери [20,23,36,43,44]. Виходячи із цього, різні причини чоловічого непліддя поділяють на претестикулярні, тестикулярні та посттестикулярні [21,45]. До претестикулярних причин непліддя відносять патології гіпоталамо-гіпофізарної системи (спричиняє, наприклад, дефіцит тропних гормонів, гіпофізарні пухлини, менінгіт, саркоїдоз), щитовидної залози, наднирників тощо [11,21,31,45]. Ця патологія також може бути вродженою чи набутою [20]. Рівні ФСГ та ЛГ при цьому є зниженими. Яєчка при цьому можуть бути менших або нормальних розмірів.

Тестикулярні фактори непліддя об'єднують найбільш загальні причини секреторної форми азооспермії. Вони включають в себе різноманітні хромосомні аномалії (синдром Клайнфельтера, синдром Калмана, синдром нечутливості до андрогенів, мікродилеції довгого плеча Y-хромосоми тощо). Також, до тестикулярних факторів відносять синдром Сертолі, синдром відсутності яєчок, крипторхізм, варикоцеле, травми яєчок, інфекційно-запальні захворювання, ендокринні порушення (гіпер- та гіпогонадотропний гіпогонадизм), тестостерондефіцитний стан, гіпропролактинемію, активність 5-альфа-редуктази, різні інтоксикації, дію радіації, гормоно- і хіміотерапію, тривалий прийом трансквілізаторів та антигіпертензивних препаратів тощо [46-48]. Ці фактори зустрічаються у 10-15 % неплідних чоловіків [34,49-51].

Посттестикулярні причини чоловічого непліддя обумовлені анатомічними, функціональними чи імунними факторами, що спричиняють обструктивну азооспермію. До них відносять обструкцію сім'явивідних шляхів на різних ділянках, наприклад внаслідок інфекційно-запальних захворювань, спричинених гонококковою чи хламідійною інфекціями, туберкульозом, віспою тощо, травм органів сечостатевої системи, вроджених аномалій, вазектомії тощо [28,52]. Однак, у даний час більшість дослідників і практикуючих лікарів використовують класифікацію з поділом азооспермії на секреторну (необструктивну) та екскреторну (обструктивну) і змішану [16,17,53]. Часто при змішаній формі азооспермії, в залежності від домінування тих чи інших причин, пацієнтів відносять в групу обструктивної чи необструктивної форми азооспермії.

Сперматогенез – складний біологічний процес, що включає в себе проліферацію, диференціювання клітин герміногенного епітелію та апоптоз [36,54,55]. Однак, при дії відповідних факторів цей процес порушується. При НОА, яка морфологічно проявляється як

гіпосперматогенез, знижується рівень проліферації сперматогоній на фоні зростання їх загибелі [18,56].

Практично до початку ХХІ ст. пацієнти з азооспермією рахувались безперспективними в плані батьківства. Тільки розробка методу інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда в ооцит (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) стала проривом у лікуванні пацієнтів з азооспермією [21,57,58]. Одночасно це дало привід для проведення широкомасштабних досліджень патогенезу захворювання та пошуку маркерів неплідності, оскільки ефективність методу ICSI виявилась нижчою за очікувану.

Аналіз літературних даних показав, що розповсюдженість азооспермії та її окремих форм в Україні залишаються мало з'ясованими [21,30]. Наявні публікації щодо етіології та патогенезу цього захворювання часто суперечливі. Немає однозначної відповіді щодо діагностичної ефективності тих чи інших маркерів.

Етіологія та патогенез окремих форм азооспермії. За даними Європейського товариства урологів сучасна етіологічна структура чоловічого непліддя виглядає наступним чином: ідіопатичне непліддя – 31-44 %, варикоцеле – 15,6 %, урогенітальні інфекції – 8,9 %, гіпогонадизм – 8,8 %, крипторхізм – 7,8 %, порушення еякуляції та сексуальні дисфункції – 5,9 %, імунні фактори – 4,5 %, системні захворювання – 3,1 %, обструкція сім'явивідних шляхів – 1,7 %, інші аномалії – 5,5 % [5].

Основною відмінністю обструктивної азооспермії від необструктивної є наявність сперматогенезу при обструкції сім'явивідних шляхів. Однак при тривалій обструкції сім'явивідних шляхів можуть відбуватись морфологічні зміни тканини яєчка, патологічні процеси, що пошкоджують герміногенний епітелій і різні порушення сперматогенезу [21,36,56].

Питання збереження сперматогенезу в тканинах яєчка при обструкції сім'явивідних каналів у літературі висвітлюється неоднозначно. Так, за даними багатьох публікацій обструктивна азооспермія характеризується збереженим сперматогенезом [36]. Гіпотетично в цьому випадку ефективність біопсії для отримання сперматозоїдів могла би складати до 100 %. Однак практично ці цифри дещо перевищують 60 % [59].

Необструктивна азооспермія обумовлена безпосереднім порушенням структури та функції сперматогенного епітелію. Ступінь вираженості цих порушень відрізняється в залежності від етіології, патогенезу та тривалості захворювання [7]. НОА зустрічається у 10-12 % неплідних чоловіків та у 90 % всіх чоловіків із азооспермією [8,36].

НОА здебільшого супроводжується зменшенням яєчок в розмірах, підвищеним рівнем ФСГ, пониженим рівнем інгібіну В [58,60,61]. Етіологія НОА різноманітна і пов'язана із захворюваннями, що спричиняють пошкодження тканини яєчка (первинний чи вторинний гіпогонадизм, крипторхізм, варикоцеле, орхіт, епідидиміт, хромосомні аномалії, делеції Y-хромосоми, травми мошонки тощо). Також до пошкодження сперматогенного епітелію призводять деякі лікарські препарати, гормональна та хіміотерапія, високі температури, іонізуюча радіація, інтоксикація тощо [36].

Рядом дослідників показано, що в 30-75 % випадків причини чоловічого непліддя залишаються

нез'ясованими і тому їх відносять до ідіопатичних [36,53]. При цьому ряд факторів непліддя, що доказані відповідними методами досліджень, не завжди є основною причиною непліддя [62]. Часто зустрічаються такі ситуації коли наявність конкретного етіологічного фактору в одному випадку погіршує якість сперми, а в іншому – ні [29].

В останні роки важливим фактором, що знижує фертильність чоловіків вважають гіперпродукцію активних форм кисню (АФК) [26,29,30,63]. У невеликих кількостях АФК необхідні для нормальної регуляції функції сперматозоїдів, їх дозрівання, активації, акросомної реакції, але надлишкове продукування АФК спричиняє пошкодження мембран сперматозоїдів, зниження їх рухливості та порушенню запліднювальної здатності [14,63,64]. АФК також безпосередньо пошкоджують ДНК хромосом та ініціюють апоптоз, що призводить до непліддя [55]. Глибокий дисбаланс між продукуванням АФК та ензимними і неензимними системами антиоксидантного захисту призводить до оксидативного стресу і це вважається однією із основних причин чоловічого непліддя [28,29,39].

Відомо, що гіперпродукція АФК спостерігається при запальних процесах статевих залоз, варикозе, діабеті, надлишковій масі тіла, курінні тощо [39,63,65,66]. Однак, залишається нез'ясованим як часто виникає та наскільки виражено підвищення продукування АФК при різних станах, що знижують фертильність чоловіків. Так, встановлено, що сперматозоїд із пошкодженим ДНК при заплідненні яйцеклітини за допомогою ICSI часто призводить до редукції ембріона при культивуванні [55,57].

Практично відсутні дані щодо окисно-відновного потенціалу в сім'яній плазмі при азооспермії, зокрема при необструктивній її формі [28,29]. Продемонстровано, що зростання концентрації NADPH призводить до підвищення концентрації відновленого глутатіону, а, відповідно, зниження концентрації NADPH спричиняє дефіцит відновленого глутатіону [28]. У всіх пацієнтів із азооспермією є дефіцит відновленого глутатіону [28]. Активація NADPH-оксидази при азооспермії призводить до деградації NADPH, зниження концентрації відновленого глутатіону та зростання АФК [28].

В останні роки при вивченні етіопатогенеза розладів репродуктивної функції у чоловіків особливе значення надається генетичним факторам [34,48,50,51,59,67]. Хромосомні абберации, мутації окремих генів призводять до порушень у формуванні статевих органів, порушень сперматогенезу, дозрівання сперматозоїдів та їх еякуляції [48,50,51,59,67,68]. За даними літератури, розповсюдженість хромосомної та генної патології серед пацієнтів із порушеною репродуктивною функцією із важкими формами патозооспермії припадає на мікрделеції AZF-локуса Y-хромосоми та мутації гена трансмембранного регулятора муківісцидозу (CFTR) [42,67]. Приблизно у 10 % хворих на НОА та у 5 % на необструктивну олігозооспермію має місце мікрделеції AZF-локуса Y-хромосоми [42,67]. При цьому загальна розповсюдженість мутації AZF-локуса Y-хромосоми серед чоловіків із вираженими відхиленнями показників спермограми варіюють в різних популяціях – від 1,3 до 38,1 % [42,59]. При НОА

цей середній показник завжди вищий [49]. У структурі порушень при НОА завжди переважає синдром Клайнфельтера [59].

Діагностика та лікування пацієнтів із азооспермією. При неплідді найважчою групою для лікування є пацієнти з азооспермією [8,17,21,30,31]. Диференційна діагностика ОА та НОА є важливим етапом встановлення точного діагнозу [6,36,40]. Обструктивна азооспермія виникає в результаті вторинної обструкції чоловічого репродуктивного тракту та діагностується на основі анамнезу, лабораторних тестів, фізикальних методів, генетичних досліджень. НОА розвивається на фоні первинного чи вторинного пошкодження яєчок і її диференціюють на основі клінічних оцінок консистенції та об'єму яєчок, рівня ФСГ, генетичних досліджень (каріотипування, мікродилеції Y-хромосоми) зокрема генетичного тесту на гіпогонадотропний гіпогонадизм [6,34,51]. Лікування ОА передбачає хірургічне відновлення прохідності сім'явивідного тракту або мікрохірургічне отримання сперматозоїдів із яєчка [35,36,68]. При НОА проводять терапію гіпогонадотропного гіпогонадизму [11,69,70], а при неефективності лікування використовують хірургічне лікування в обсязі мікро-TESE [28,29,68].

Пропонуються 5 основних етапів при діагностиці та лікуванні лікуванні пацієнтів з НОА [28,57]. Зокрема, підтвердити зв'язок азооспермії з порушенням сперматогенезу, виключити генетичні фактори азооспермії, з'ясувати можливість покращення сперматогенезу до оперативного втручання, вибрати найбільш ефективний метод відновлення сперматогенезу та використати найбільш сучасну лабораторію для виконання допоміжних репродуктивних технологій.

В літературі існують різні думки щодо механізмів пошкоджуючої дії різних факторів на сперматогенез. Це токсична дія, механічне стискання сім'явивідних шляхів варикозно-розширеними венами, гіпоксія сім'яників внаслідок стази крові в венах сім'яного канатика, понушення температурного стану яєчок, пошкодження гемато-тестикулярного бар'єру та розвиток аутоімунних процесів, травми та запальні процеси [37,41]. Повідомляється також про роль недостатку продукування андрогенів клітинами Лейдига, порушення мікроциркуляції в яєчках.

Сперматогенез є одним з найбільш динамічних процесів в організмі людини, він пов'язаний з клітинною регенерацією та диференціюванням, протікає під контролем відповідних генів гамет, а також регулюється сукупністю гормонів, цитокінів і факторів росту [36]. За добу у дорослого чоловіка продукується 100-200 млн сперматозоїдів [20]. Разом з тим в еякулят надходить значно менша кількість сперматозоїдів, ніж спочатку утворюється в сім'яних канальцях яєчка. Це обумовлено їх частковою загибеллю в самому яєчку та сім'явивідних шляхах [20].

Оцінка сперматогенезу відіграє ключову роль в діагностиці непліддя у чоловіків [62]. Обстеження чоловіків із підозрою на непліддя починається з аналізу еякулята [10]. Так, наприклад, пацієнти з НОА мають нормальний (>1,5 мл) еякулята та нормальне значення рН (> 7,2), що свідчить про відсутність обструкції сім'явивідних канальців. Окрім того, важливо встановити гормональний статус пацієнта, для

чого визначають рівень ФСГ, лютеїнізуючого гормону (ЛГ), тестостерону (Т) у венозній крові [21]. Так, при НОА, перспективним для терапії станом є гіпогонадо-тропний гіпогонадізм – ендокринне захворювання, що характеризується недостатністю сперматогенезу внаслідок відсутності його стимуляції гонадотропінами [57,69,70]. У таких пацієнтів низький рівень в крові ФСГ, ЛГ ($< 1,2$ МО/л), Т (< 300 нг/дл). Таким пацієнтам незалежно від набутої чи вродженої форми НОА призначають гормональну терапію препаратами гонадотропінів і у них певною мірою може відновитись сперматогенез [57]. Ці пацієнти мають високий шанс на отримання сперматозоїдів, в той час як мекаментозне (гормональне) лікування чоловіків з нормогонадотропною чи гіпергонадотропною функцією гіпофізу практично неефективне [57]. Однак, у більшості пацієнтів із НОА рівень ФСГ – підвищений ($> 7,6$ МО/л), рівень ЛГ теж підвищений, або знаходиться на верхній межі норми. Низький рівень тестостерону, що спостерігається приблизно у половині пацієнтів із НОА свідчить про недостатність у функціонуванні клітин Лейдіга [57].

Отримані нами дані свідчать, що рівень ФСГ при ОА становить $5,72 \pm 1,34$ МО/л, при НОА (гіпергонадотропний гіпогонадізм) – $21,1 \pm 2,62$ МО/л, при НОА (нормогонадотропний гіпогонадізм) – $6,21 \pm 0,52$ МО/л. В той же час рівень ЛГ при ОА складає $5,29 \pm 0,53$ МО/л, при НОА (гіпергонадотропний гіпогонадізм) – $12,52 \pm 1,63$ МО/л, при НОА (нормогонадотропний гіпогонадізм) – $4,81 \pm 0,52$ МО/л. Щодо рівня загального тестостерону, то при ОА він складає $519,9 \pm 52,0$ нг/л, при НОА (гіпергонадотропний гіпогонадізм) – $365,5 \pm 43,0$ нг/л, при НОА (нормогонадотропний гіпогонадізм) – $408,8 \pm 51,0$ нг/л.

Хворим із гіпогонадізмом як вродженим, так і набутих призначається гормональна терапія препаратами гонадотропінів [57]. Однак, на даний час, гормональна терапія має емпіричний характер, підбирається індивідуально, а її ефективність досягається тільки при підвищенні рівня ендogenous тестостерону [57]. Точний механізм позитивного впливу мекаментозного лікування поки що невідомий, однак припускається, що підвищення рівня тестостерону в яєчках стимулює синтез ДНК в сперматогоніях і сперміогенез у пацієнтів із залишковою сперматогенною активністю [57].

Найефективнішим методом діагностики та можливого лікування азооспермії є тестикулярна біопсія [16,68,71,72]. Вона є єдиним об'єктивним методом проведення диференційної діагностики між необструктивною та обструктивною формами азооспермії. Цей метод може використовуватись як із діагностичною, так і з лікувальною метою в разі отримання сперматозоїдів у достатній кількості для проведення ICSI [21,28].

Для оцінки тестикулярної тканини проводять біопсію яєчка, визначають стадію сперматогенезу, виявляють ознаки обструкції сім'явивідних шляхів, оцінюють можливість отримання матеріалу для виконання програми ICSI [36]. Спеціалісти у більшості випадків не можуть точно диференціювати причину азооспермії за допомогою ендокринологічних і генетичних методів дослідження. Біопсія в таких випадках як метод діагностики залишається провідною оскільки має і діагностичне, і прогностичне значення

не тільки при допоміжних репродуктивних технологіях, але й при визначенні ризику розвитку пухлини яєчка [6].

За думкою багатьох авторів, біоптат повинен бути розміром рисове зерно та містити 25-30 канальців у поперечному січенні, що важливо для морфологічного вивчення тканини яєчка та підвищення достовірності гістологічного заключення [8,16,21,71]. Деякі спеціалісти рекомендують кілька зразків тканини яєчка для успішнішого пошуку сперматозоїдів [68].

При дослідженні множинних біоптатів обох яєчок у пацієнтів із ОА тільки у 2 % спостережень виявили відмінну ступінь порушення сперматогенезу між різними зразками, а у пацієнтів із НОА відмінності в зразках одного і того ж яєчка щодо порушень сперматогенезу складають 32 % [6]. При цьому відмінності між правим і лівим яєчком при ОА складають 7 %, а при НОА – 13 % [6].

Аналіз гістологічних препаратів повинен включати оцінку гістологічних змін у кожному окремому сім'яному канальці шляхом окремого підрахунку сперматогоній, сперматоцитів, сперматид, клітин Сертолі; стану базальної мембрани; стану та складу інтерстиціальної тканини [8,18,21]. Важливим етапом морфологічного дослідження є кількісна оцінка ступеню порушення сперматогенезу [35]. Зараз, здебільшого, використовують бальну шкалу оцінки за якою на гістологічних препаратах препаратів підраховують долю (у відсотках) сім'яних канальців, що містять витягнуті сперматиди [28,29,54]. На основі цього визначають ступінь атрофії епітелію сім'яних канальців яєчка. Якщо витягнуті сперматиди виявляють у 75 % канальців і більше, то це свідчить про нормальний сперматогенез, якщо у 10-75 % – це свідчить про змішану форму атрофії епітелію сім'яних канальців, а якщо менше 10 % канальців містять витягнуті сперматиди, то діагностують виражену атрофію яєчка.

У наших дослідженнях, у всіх пацієнтів з НОА ($n = 28$) біопсію проводили з одного боку, за різних розмірів і консистенції яєчок, однак із пальпаторно більш повноцінного яєчка.

Гістологічний аналіз біоптатів яєчок 8 пацієнтів (28,7 %) із необструктивною формою азооспермії показав: набряк строми яєчка, деструктивні зміни тестостерон-продукуючих клітин, порушення структури синцитіальних комплексів сперматогенного епітелію та повну відсутність процесу сперматогенезу в окремих звивистих сім'яних канальцях, відсутність контактів між суспендоцитами (порушення структури гемато-тестикулярного бар'єру), у просвітах судин еритроцитарні складжі (порушення мікроциркуляції крові).

У інших 12 пацієнтів (42,8 %) можна було спостерігати фіброз строми яєчка, набряк строми, витончення стінки звивистих сім'яних канальців, порушення структури синцитіальних комплексів сперматогенного епітелію, проліферацію стінки звивистих сім'яних канальців у їх просвіт, інфільтрацію лімфоцитами строми яєчка.

Також, у 5 пацієнтів (17,8 %) спостерігались деструктивні зміни звивистих сім'яних канальців, потовщення стінки звивистих сім'яних канальців, проліферація стінки у просвіт канальця та інфільтрація

лімфоцитами, відсутність сперматогенних клітин у просвітах звивистих каналців.

У 3 пацієнтів (10,7 %) були наявні фіброз строми яєчка та інфільтрація лімфоцитами, проліферація стінки яєчка у просвіт звивистих сім'яних каналців, відсутність сперматогенного епітелію у просвітах звивистих сім'яних каналців.

Біопсія яєчка є травматичним методом та отримати зразки тестикулярної тканини набагато складніше ніж забір крові для досліджень. Тому існує потреба в пошуках біомаркерів сперматогенезу у венозній крові. Раніше таким маркером вважали ФСГ, але він залежить від функціонування гіпоталамусу, тому потрібні додаткові маркери для визначення інфертильності чоловіків [22,66,67,73]. У зв'язку з поліетіологічністю форм азооспермії є необхідність пошуку універсальних маркерів, зміна рівня яких дозволяла б визначати тактику ведення пацієнтів із порушеною фертильністю та перспективність їх лікування.

Одним із таких маркерів, що дозволяє робити висновок про морфофункціональний стан паренхіми яєчка може бути гормон інгібін В, який є універсальним ростовим фактором, що належить до сімейства трансформуючих факторів росту β [22,58,61,66]. Активна форма цього гормону складається з α - і β -субодиниць з'єднаних дисульфідними зв'язками [66].

У чоловіків інгібін В є основною формою, що циркулює у крові, тому його концентрація в сироватці крові може бути маркером на неплідність [23,68]. Більше того, виявлений взаємозв'язок між концентрацією інгібіна В в сироватці крові та об'ємом яєчок [23]. Цей гормон селективно інгібує звільнення ФСГ із передньої долі гіпофізу та володіє паракринними властивостями в гонадах [23].

У чоловіків інгібін В виробляється у сім'яних каналцях яєчок клітинами Сертолі. Цей гормон регулює секрецію ФСГ за принципом зворотного зв'язку пригнічуючи секрецію ФСГ в гіпофізі, коли сперматогенез достатньо стимульований [68].

У проведених нами дослідженнях за нормозооспермії ($n = 18$) рівень інгібіну В у сироватці крові складав $217,3 \pm 50,8$ пг/мл. При НОА ($n = 28$) рівень інгібіну В був нижчим за норму в 2,7 раза і складав $59,8 \pm 19,6$ пг/мл.

Відомо, що секреція інгібіну В прямо залежить від рівня ФСГ та сперматогензу [68]. Низька концентрація інгібіну В та високий рівень ФСГ спостерігається у неплідних чоловіків [60]. Рівень інгібіну В менше 80 пкг/мл свідчить про наявність репродуктивних проблем у чоловіка. Ці дані прямо корелюють із функцією яєчок. Концентрація інгібіну В вища у чоловіків, які не мають проблем із зачаттям [60]. У пацієнтів в яких проведена кастрація, інгібін В не виявляється. Це строго підтверджує те, що інгібін В відображає функцію яєчок, зокрема клітин Сертолі. Існує взаємозв'язок між рівнем інгібіну В, рівнем ФСГ та функцією яєчок [18,61,74,75]. Показано, що рівень інгібіну В в сироватці крові відображає функціональний стан сперматогенезу, оскільки приймає участь в зворотному зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної осі [73,76,77]. Більшість дослідників вважає, що оцінка рівня інгібіну В в сироватці крові може стати альтернативою біопсії, а також використовуватись для диференційної діагностики непліддя чоловіків це не нова інформація, а добре вивчений факт [22,23,33,66,67,73]. Дані літератури свідчать, що при нормозооспермії рівень інгібіну В в сироватці крові становить $202,0 \pm 47,2$ пг/мл, а при азооспермії – $61,0 \pm 78$ пг/мл [73].

Висновки. Найбільш важкою формою непліддя чоловіків є необструктивна азооспермія. Отримані власні та літературні дані свідчать, що окрім гістологічного аналізу біоптатів яєчок, інгібін В є найбільш важливим біохімічним маркером оцінки сперматогенезу при необструктивній формі азооспермії. Рівень ФСГ має суттєве прогностичне значення здебільшого при гіпергонадотропному гіпогонадізмі. Оцінка рівня інгібіну В в багатьох випадках є альтернативою біопсії для диференційної діагностики непліддя чоловіків.

Література

1. Bechoua S, Hamamah S, Scalici E. Male infertility: an obstacle to sexuality? *Andrology*. 2016;4:395-403.
2. Horpynchenko II, Romanyuk MG. Choloviche bezplidnya: etiologiya, pathohenez, diagnostyka ta suchasni metody likuvannya. *Zdorovie muzhchiny*. 2016;1(56):8-11. [in Ukrainian].
3. World Health Organisation. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Ed. 5. Geneva, Switzerland: WHO; 2010.
4. Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):268-73.
5. European association of urology. Guidelines. 2012. 2014.
6. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology. Male reproductive health and dysfunction*. 3rd ed. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag. 2010.
7. Vinogradov IV, Vinogradova LM, Bazanov PA, Iyutkin YeV. Lecheniye muzhskoho besplodiya obuslovlennoho vysokoi stepen'yu fragmentatsii DNK. *Problemy reproduktologii*. 2014;3:67-72. [in Russian].
8. Kul'chenko NG, Kostin AA, Samsonov YuV, Demyashkin GA, Moskvichev DV. Prognozirovaniye rezervnoy funktsii yaichek u patsyentov s neobstruktivnoy azoospermiei. *Issledovaniya i praktika v medicynie*. 2016;3(3):42-8. [in Russian].
9. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic surgical pathology* [Internet]. 3rd edition. United States of America: Elsevier Saunders; 2014 [cited 2014 Febr 3]. 976 p. Available from: <https://www.amazon.com/Urologic-Surgical-Pathology-Expert-Consult/dp/1455743275>.
10. Catanzariti F, Cantoro U, Lacetera V, Muzzonigro G. Comparison between WHO (World Health Organization) 2010 and WHO 1999 parameters for semen analysis – interpretation of 529 consecutive samples. *Arch Ital Urol Androl*. 2013;85:125-9.
11. Romanyuk MG, Kornienko OM, Aksonov PV. Aktualnye voprosy hormonal'noy stimulatsii spermatogeneza pri muzhskom besplodii. *Zdorovie muzhchiny*. 2015;1(52):121. [in Russian].
12. Chalyi ME, Akhvediani ND, Kharchilava RR. Muzhskoe besplodie. *Urologia*. 2016;1:2-17. [in Russian].
13. Messerlian C, MacLagan L, Basso O. Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013;28:125-37.
14. N'Guessan M-F, Coulibaly PA, Kouassi K, Guillaume Y, Coulibaly AE, Sylveren K, et al. Lipid peroxidation and total antioxidant capacity in azoospermic semen. 2016;2(1):41-6.
15. Zhou N, Han X, Ma M, Li L, Cai M. Socio-sycho-behavioural factors associated with male semen quality in China: results from 1346 healthy men in Chongqing. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2013;39(2):102-10.
16. Vorobets D, Pospishil Yu, Vorobets M. Testicle biopsy results of patients with the non-obstructive azoospermia. *Health of Man*. 2012;4(2):71-3.

17. Xie D, Klopukh B, Nehrenz GM, Bianco F, Gheiler E. Aspermia: A review of etiology and treatment. *Int Arch Urol Complic.* 2016;3(1):1-9.
18. Demiashtin GA. Idiopaticheskoie muzhskoe besplodie: immunohistohimicheskii analiz expressii pliiuripotentnykh belkov. *Jurnal Anatomii i Histopatologii.* 2015;62(3):39-42. [in Russian].
19. Jungwirth A, Diemer T, Dohle G, Giwercman A, Kopa Z, Tournaye H, et al. The updated EAU guidelines on male infertility. EAU guidelines office. The Netherlands: Arnhem; 2015.
20. Yushko Yel, Zhukovskaya S, Ignatieva TV, Linnik AI. Otsenka rezultatov testicularnoi biopsii i cryokonservatsii biopata v programe lecheniya muzhskoho besplodiya. *Healthcare.* 2010;8:63-6. [in Russian].
21. Kul'chenko NG, Demiashtin GA. Morphologicheskiye izmeneniya v tkani yaichka pri besplodii. *Andrologiya i henital'naia hirurhiya.* 2016;3(17):45-9. [in Russian].
22. Binder G, Schweizer R, Blumenstock G, Braun R. Inhibin B plus LH vs GnRH agonist test for distinguishing constitutional delay of growth than puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism in boys. *Clin Endocrinol.* 2015;82(1):100-5.
23. Grunewald S, Glander HJ, Paasch U, Kratzsch J. Age-dependent inhibin B concentration in relation to FSH and semen sample qualities: a study in 2448 men. *Reproduction.* 2015;145(3):237-44.
24. Fafula RV, Vorobets ZD. Biokhimichni mekhanizmy porushen' zapludniuvainoi zdatnosti spermatozoidiv infertyl'nykh cholovikiv. *Medychna i klinichna khimiya.* 2019;21.3(80):247-8. [in Ukrainian].
25. Vorobets MZ, Fafula RV, Besedina AS, Onufrovych OK, Vorobets DZ. Glutathione S-transferase as a marker of oxidative stress in human ejaculated spermatozoa from patients with pathospermia. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 2018;9(2):287-92.
26. Lomtseva SV, Savkina KG, Shestiel AN, Sagamonova KYu. Okislitel'nyi stress i muzhskaiya reproductivnaia systema. *Valieologiya.* 2015;1:59-67. [in Russian].
27. Abdulwahed SR, Mohamed EE, Taha EA, Saleh MA, Abdelsalam YM, ElGanainy EO. Sensitivity and specificity of ultrasonography in predict in etiology of azoospermia. *Urology.* 2013;81(5):967-71.
28. Gilany K. Polyol pathway shed light on non-obstructive azoospermial sperm extraction (TESE) negative ROS imbalance. *Glob J Reprod Med.* 2018;5(5):1-2.
29. Gilany K, Jafarzadeh N, Mani-Varnosfaderani A, Minaei-Nehrani A, Sadeghi M. Metabolic fingerprinting of seminal plasma from non-obstructive azoospermia patients: positive versus negative sperm retrieval. *J Reprod Infertil.* 2018;19(2):109-14.
30. Kul'chenko NG. Vliyaniye oksidativnogo stressa na reproductivnoie zdorovie muzhchin. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza.* 2016;4:12-8. [in Russian].
31. Wosnitzer M, Goldstein M, Hardy M. Review of azoospermia. *Spermatogenesis.* 2014;4(1):28-32.
32. Cocuzza M, Alvarenga C, Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia. *Clinics.* 2013;68(51):15-26.
33. Manzoor SM, Sattar A, Hashim R, Kham FA, Younas M, Dilawar A-AM, Ijaz A. Serum inhibin B as a diagnostic marker of male infertility. *J Ayub. Med. Coll Abbottabad.* 2012;24(3-4):113-6.
34. Trabado S, Lamothe S, Maione L, Bouvattier C, Sarfati J, Brailly-Tabard S, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome as models for studying hormonal regulation of human testicular endocrine functions. *Ann Endocrinol Paris.* 2014;75(2):79-87.
35. Dubova EA. Morphologicheskaiya kharakteristika biopatatov yaichka pri besplodii. *Arkhiv patologii.* 2012;6:8-12. [in Russian].
36. Suhii GT, Bozhedomov VA. Muzhskoe besplodiye. Moskva: Eksmo; 2009. 240 s. [in Russian].
37. Zhukov OB, Yurchenko OV, Kyrpa VI, Zhukov AA. Ultrazvukovaiya sonoelastografiya moshonki v diagnostike fertily'nosti muzhchiny. *Andrologiya i henital'naia Hirurhiya.* 2014;2:58-62. [in Russian].
38. Berookhim B, Leader B, Copperm A. Characterization of a novel marker of oxidative stress in men from 774 infertile couples. *Fertil Steril.* 2011;96:165.
39. Hosen MB, Islam MR, Begum F, Kabir Y, Howlader MZ. Oxidative stress induced sperm DNA damage, a possible reason for male infertility. *Iran J Reprod Med.* 2015;13:525-32.
40. Gudeman SR, Townsend B, Fischer K. Etiology of azoospermia in a military population. *J Urol.* 2015;193(4):1318-21.
41. Epanchintseva EA, Selyatitskaya VG, Mitrofanov IM, Pinkhasov BB. Antispermal'nyie antitela pri muzhskom besplodii, cviaz' s abdominal'nyim ozhyreniem. Uspekhi sovremennogo estiestvoznaniya. 2015;4:24-7. [in Russian].
42. Chellat D, Rezgoune ML, McElreavey K, Kherouatou N, Benbouhadja S, Douadi H, et al. First study of microdeletion synthesis of Y chromosome of Algerian fertile men with idiopathic oligo-azoospermia. *Urol Int.* 2013;90(4):455-9.
43. Nikitin DM, Rakevich MV. Etiopatogenicheskaiya rol' metabolicheskoho sindroma v razvitii muzhskogo besplodia (obzor literatury). *Reproductivnoie zdorovie Vostochnoi Yevropa.* 2015;4(40):93-103. [in Russian].
44. Ter-Avanosov GV. Reproductive health problems in men. M.: 2004. 176 p.
45. Stacey K, Friedman A, Ryan B. Infertility: An Overview of the Causes and Treatments *US Pharm.* 2012;37(6):39-42.
46. Nikiforov OA, Lomeyko EA, Lomaka SV, Lavysch IA. Muzhskoe besplodiye: actual'nyie voprosy fiziologii, etiopatogeneza i diagnostiki narusheniya reproductivnoi systemy u muzhchin. *Zaporozhskii medicinskii zhurnal.* 2014;4(85):69-76. [in Russian].
47. Song Y, Jia ZC, Chen JY, Hu JX, Zhang LS. Toxic effects of atrazine on reproductive system of male rats. *Biomed Environ Sci.* 2014;27(4):281-8.
48. Suganya J, Kujur SB, Selvaraj K, Suruli MS, Haripriya G, Samuel CR. Chromosomal abnormalities in infertile men from Southern India. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(7):5-10.
49. Fu L. Screening and clinical phenotype analysis of microdeletions of azoospermia factor region on Y chromosome in 1011 infertile men. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2012;29(2):184-7.
50. Massart A. Genetic causes of spermatogenic failure. *Asian J Androl.* 2012;14(1):40-8.
51. Sato Y, Shinka T, Iwamoto T, Yamauchi A, Nakahori Y. Y chromosome haplo group D2a1 is significantly associated with high levels of luteinizing hormone in Japanese men. *Andrology.* 2015;3(3):520-5.
52. Hlybochko PV, Aliaiev YG, Chalyi ME, Akhvediani ND. Polovyye rastrojstva u muzhchin. *Urologiya – Andrologiya.* Moskva: Geotar-Media; 2012. 112 s. [in Russian].
53. Practice committee of the American society for reproductive medicine. Evaluation of the azoospermic male: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2018;109(5):777-82.
54. Demiashtin GA. Apoptoz v semennykh kanal'tsah cheloveka v norme i pri idiopaticheskom besplodii. *Cytologiya.* 2018;60(3):208-18. [in Russian].
55. Aitken R, Koppers A. Apoptosis and DNA damage in human spermatozoa. *Asian J Androl.* 2011;13:36-42.
56. Zorn B, Golob B, Ihan A, Kopitar A, Kolbezen M. Apoptotic sperm biomarker and their correlation with conventional sperm parameters and male fertility potential. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(4):357-64.
57. Gamidov SI, Ovchinnikov RI, Popova AA. Nieobstructivnaia azoospermia – klinicheskiye rekomendatsii. *Russkiiy meditsinskiy zhurnal.* 2015;11:595-606. [in Russian].
58. Jorgensen N, Liu F, Andersson AM, Vierula M, Irvine DS, Auger J, et al. Serum inhibin B in infertile men is strongly correlated with law but not high sperm counts: a coordinated study of 1,797 European and US men. *Fertil Steril.* 2010;94:2128-34.
59. Mafra FA. Chromosomal and molecular abnormalities in a group of Brazilian infertile men with severe oligozoospermia or non-obstructive azoospermia attending an infertility service. *Int Braz J Urol.* 2011;37(2):244-50.
60. Datta A, Nayini K, Eapen A. Serum inhibin-b may predict successful sperm retrieval in azoospermic men with normal gonadotropin and testosterone levels. *Human Reproduction.* 2012;27:SUPPL:2.

61. Ibrahim E, Aballa TC, Roudebush WE, Lynne CM, Brackett NL. Inhibin B islowerandanti-Müllerian hormone is similar inserum of men with spinal cord injuries compared to controls. *Syst Biol Reprod Med*. 2015;61(2):72-7.
62. Metelev AYU, Bogdanov AB, Ivkin EV, Mitrokhin AA, Vodneva MM, Cherkezov YaA, i dr. Prognosticheskaia tsennost razlichnyh pokazatelei spermy otnositelno muzhskoi fertil'nosti. *Andrologiya i genitalnaia khirurgia*. 2015;16.4:51-4. [in Russian].
63. Agarwal A, Hamada SC, Esteves SC. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1. *Nat Rev Urol*. 2012;9(12):678-90.
64. Robinson L, Gallos ID, Conner SJ. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2012;27:2908-17.
65. Agarwal A, Sharma R, Durairajanayagam D, Cui Z, Ayaz A, Gupta S, et al. Spermatozoa protein alterations in infertile men with bilateral varicocele. *Asian J Androl*. 2015;5:22-6.
66. Barbotin AL, Ballot C, Sigala J, Ramdane M, Duhamel A, Marcelli F. The serum inhibin B concentration and reference ranges in normozoospermia. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(6):669-76.
67. Deng Y, Jing F, Zhou N, Hu Y, Chen J, Chu Q. Combine devaluation of serum follicle-stimulating hormone, inhibin B, chromosome karyotyping and AZF microdeletion of Y-chromosome for predictin gout comes of testicular spermas pirationin azoospermic patients. *J Southern Med Univ*. 2014;34(10):1469-74.
68. Dohle GR, Elzanaty S, vanCasteren NJ. Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian J Androl*. 2012;14(1):88-93.
69. Pashkova EYu, Kalinchenko SYu. Muzhskoe besplodiye v XXI – realii i perspektivy. *Novyye vozmozhnosti ispol'zovaniya kombinirovannoi stimuliruiushchei terapii s honadotropinami. Effectivnaia farmakoterapia*. 2013;1:26-31. [in Russian].
70. Rakevich MV. Metody konservativnoho lecheniya muzhskoho besplodiya. *Medicinskiye novosti*. 2016;9(264):13-7. [in Russian].
71. Vorobets DZ, Pospishil' YuO, Maruhniak RV, Vorobets MZ. Histologichna kartyna biopstatu yaiachok i riven' statevyh hormoniv u khvorych z aspermiyeiu/azoospermiyeiu. *Zdorovie muzhchiny*. 2012;3:177-81. [in Ukrainian].
72. Vorobets DZ, Pospishil' YuO, Maruhnyak RV, Vorobets MZ. Excretorno-obturiaciina neplidnist': analis clinichnykh ta histologichnykh parametriv. *Eksperymental'na ta clinichna fiziologia i biohimiya*. 2012;4:88-92. [in Ukrainian].
73. Kadyrov ZA, Moskvichev DV, Astakhova MA. Prognosticheskaia znachimost' inhibina B u infertil'nykh patsientov. *Andrologiya i genital'naia hirurgiya*. 2015;1:8-15. [in Russian].
74. Esteves SC. Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl*. 2015;17(3):459-70.
75. Grinspon RP, Loreti N, Braslavsky D, Valeri C, Schteingart H, Ballerini MG, et al. Spreading the clinical window for diagnosing fetal-onsethypogonadism in boys. *Front Endocrinol*. 2014;5:51.
76. Thorup J, Clasen-Linde E, Thorup SC, Cortes D. Pre- and postoperative status of gonadotropins (FSH and LH) and inhibin-B in relation to testicular histopathology at orchiopexy in infant boys with unilateral undescended testes. *J Pediatr Urol*. 2015;11(1):25.
77. Demyashkin GA, Kogan EA, Demura TA. Tkanievoi inhibin-B – marker spermatogenez. *Patogenez*. 2017;14(4):43-50. [in Russian].

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ І МАРКЕРИ АЗОСПЕРМІЇ У ЧОЛОВІКІВ

Воробець М. З., Фафула Р. В., Воробець Д. З.

Резюме. Однією з найскладніших для лікування форм чоловічого непліддя є азооспермія. В залежності від причин і характеру порушення сперматогенезу азооспермію більшість дослідників останнім часом поділяють на обструктивну (екскреторну) та необструктивну (секреторну). За чоловічого непліддя азооспермію серед інших патоспермій виявляють у 10-15 % пацієнтів. Доля обструктивної та необструктивної форм складає приблизно 40 % і 60 % відповідно. Наведені літературні та власні дані присвячені сучасним поглядам на етіологію, патогенез, діагностику цієї патології. Особлива увага надається пошуку маркерів і дослідженню біоптатів яєчок з метою диференціювання та діагностування азооспермії. Враховуючи дуже низьку ефективність терапевтичного та хірургічного лікування цієї патології залишається актуальним подальше вивчення патогенетичних механізмів розвитку захворювання та пошук прогностичних маркерів.

Отримані власні та літературні дані свідчать, що найбільш сучасною класифікацією форм азооспермії є її поділ на обструктивну (екскреторну) та необструктивну (секреторну). Гістологічний аналіз біоптатів яєчок є найбільш інформативним методом діагностування та диференціювання азооспермії, однак він одночасно є і найбільш травматичним. Пошук біохімічних маркерів азооспермії показав, що інгібін В є найбільш інформативним для діагностики при необструктивній формі цієї патології. Оцінка рівня інгібіну В в багатьох випадках є альтернативою біопсії для диференційної діагностики непліддя чоловіків.

Ключові слова: сперматогенез, азооспермія обструктивна, азооспермія необструктивна, біоптат, яєчка, інгібін В, клітини Сертолі, клітини Лейдига.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И МАРКЕРЫ АЗОСПЕРМИИ У МУЖЧИН

Воробец Н. З., Фафула Р. В., Воробец Д. З.

Резюме. Одной с наиболее сложных для лечения форм мужского бесплодия является азооспермия. В зависимости от причин и характера нарушения сперматогенеза азооспермию большинство исследователей подразделяют на обструктивную (экскреторную) и необструктивную (секреторную). При мужском бесплодии азооспермию среди других патоспермий обнаруживают в 10-15 % пациентов. Часть обструктивной и необструктивной форм составляют приблизительно 40 % и 60 %, соответственно. Приведенные литературные и собственные данные посвящены современным взглядам на этиологию, патогенез, диагностику этой патологии. Особенное внимание уделено поиску маркеров и исследованию биоптатов яичек с целью дифференцирования и диагностике азооспермии. Учитывая очень низкую эффективность терапевтического и хирургического лечения этой патологии остается актуальным дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития заболевания и поиск прогностических маркеров.

Полученные собственные и литературные данные свидетельствуют, что наиболее современной классификацией форм азооспермии имеется ее разделение на обструктивную и необструктивную. Гистологический анализ биоптатов яичек – наиболее информативный метод диагностирования и дифференцирования азооспермии, но он одновременно и наиболее травматичен. Поиск биохимических маркеров азооспермии показал, что ингибин В – наиболее информативен для диагностики при необструктивной форме этой патологии.

Оценка уровня ингибина В во многих случаях есть альтернативой биопсии для дифференциальной диагностики бесплодия у мужчин.

Ключевые слова: сперматогенез, азооспермия обструктивная, азооспермия необструктивная, биопат, яичка, ингибин В, клетки Сертоли, клетки Лейдига.

MODERN VIEWS ON PATHOGENESIS AND MARKERS OF MEN'S AZOOSPERMIA

Vorobets M. Z., Fafula R. V., Vorobets D. Z.

Abstract. Azoospermia is one of the most difficult to treat forms of male infertility. Depending on the causes and nature of impaired spermatogenesis, most researchers have recently divided azoospermia into obstructive (excretory) and non-obstructive (secretory). Among other pathospermias azoospermia is found in 10-15% of infertile patients. The parts of obstructive and non-obstructive forms are approximately 40% and 60% respectively. The given literary and own data devoted to modern views of the etiology, pathogenesis, diagnosis of this pathology. Particular attention is paid to the search for markers and the study of testicular biopsy specimens in order to differentiate and diagnose of azoospermia. Considering very low efficiency of the therapeutic and surgical treatment of this pathology, a further study of pathogenetic mechanisms of disease development and search for prognostic markers remains relevant.

In our studies in all patients with non-obstructive azoospermia, a biopsy was performed on one side with different testicle sizes and consistency, however, with a palpator more complete testicle.

Histological analysis of testicular biopsy specimens of 8 patients (28.7%) with non-obstructive azoospermia showed: testicular stromal edema, destructive changes in testosterone-producing cells, disorders of the syncytial structure spermatogenic epithelium complexes and complete absence of spermatogenesis process in some seminiferous tubules, absence of contacts between the sustentacular cells (violation of the structure of the blood-testis barrier), erythrocyte sludges (disturbances of blood microcirculation) in blood vessels.

The other 12 patients (42.8%) could observe testicular fibrosis, edema of the stroma, thinning of the wall of the seminiferous tubules, disturbance of the structure of syncytial complexes of spermatogenic epithelium, proliferation of the wall of the seminiferous tubules into their lumen, infiltration of the testicular stroma by lymphocytes. In addition, destructive changes of the seminiferous tubules, thickening of the wall of the seminiferous tubules, proliferation of the wall into the lumen of the tubule and infiltration by lymphocytes, the absence of spermatogenic cells in the lumens of seminiferous tubules were observed in 5 patients (17.8%). Testicular fibrosis and lymphocyte infiltration, proliferation of the testicular wall into the lumen of the seminiferous tubules, the absence of spermatogenic epithelium in the lumen of the seminiferous tubules, were observed in 3 patients (10.7%). Testicular biopsy is a traumatic method and obtaining testicular tissue samples is much more complicated than blood sampling for investigations. Therefore, there is a need to search for biomarkers of spermatogenesis in venous blood.

The data we have obtained show that the level of follicle-stimulating hormone (FSH) at obstructive azoospermia is 5.72 ± 1.34 IU/l, at NOA (hypergonadotropic hypogonadism) – 21.11 ± 2.62 IU/l, at NOA (normogonadotropic hypogonadism) – 6.21 ± 0.52 IU/l. While level of luteinizing hormone (LH) at OA was 5.29 ± 0.53 IU/l, at NOA (hypergonadotropic hypogonadism) – 12.52 ± 1.63 IU/l, at NOA (normogonadotropic hypogonadism) – 4.81 ± 0.52 IU/l. Regarding to the level of the total testosterone, at OA it was 519.9 ± 52.0 ng/l, at NOA (hypergonadotropic hypogonadism) – 365.5 ± 43.0 ng/l, at NOA (normogonadotropic hypogonadism) – 408.8 ± 51.0 ng/l.

Patients with hypogonadism both congenital and acquired are prescribed hormone therapy with gonadotropins. However, at present, hormone therapy is empirical, is selected individually, and its effectiveness is only achieved by increasing the level of endogenous testosterone.

Regarding inhibin B, in our studies of normozoospermia the serum level of this hormone was 217.3 ± 50.8 pg/ml. At NOA, the level of inhibin B was lower than the norm in 2.7 times and was 59.8 ± 19.6 pg/ml.

Most experiments indicate that inhibin B secretion is directly dependent on FSH levels and spermatogenesis. Low levels of inhibin B and high levels of FSH are observed in infertile men. Inhibin B 80 pg/ml indicates a man's reproductive problems. These data directly correlate with testicular function. Inhibin B concentration is higher in men who do not have conception problems. In patients who underwent castration, inhibin B was not detected. It strongly confirms that inhibin B reflects the function of the testes, in particular Sertoli cells. There is a relationship between inhibin B levels, FSH levels and testicular function. It is shown that serum inhibin B level reflects the functional state of spermatogenesis, since it participates in the feedback of the hypothalamic-pituitary-testicular axis.

The received own and literary data show that the most modern classification of forms of azoospermia is its division into obstructive (excretory) and non-obstructive (secretory). Histological analysis of testicular biopsy specimens is the most informative method for the diagnosis and differentiation of azoospermia, however, it is also the most traumatic. A search for biochemical markers of azoospermia showed that inhibin B is currently the most informative for diagnosis at non-obstructive form of this pathology. Assessment of inhibin B level is in many cases is an alternative to biopsy for the differential diagnostics of male infertility.

Key words: spermatogenesis, obstructive azoospermia, non-obstructive azoospermia, biopsy, testes, inhibin B, Sertoli cells, Leydig cells.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.
Стаття надійшла 27.01.2020 року*