

*Н.Г. Кульченко*

## **МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗОСПЕРМИИ**

*ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов  
имени Патриса Лумумбы», г. Москва, Россия*

*Наиболее тяжелая категория пациентов, у которых есть нарушения в эякуляте, мешающие благоприятному зачатию в естественных условиях, это мужчины с необструктивной азооспермией. Это исследование демонстрирует, что у данной категории пациентов есть зависимость степени тяжести нарушения сперматогенеза от интенсивности инфильтрации триптаза-позитивных тучных клеток в интерстиции яичка. Таким образом, решающее значение в успешности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при мужском факторе бесплодия является морфологический анализ яичка.*

***Ключевые слова:** мужское бесплодие, триптаза-позитивные тучные клетки, сперматогенез, необструктивная азооспермия.*

*N.G. Kulchenko*

## **MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF NON- OBSTRUCTIVE AZOOSPERMIA**

*The most severe category of patients who have disorders in the ejaculate that interfere with favorable conception in vivo are men with non-obstructive azoospermia. This study shows that in this category of patients there is a dependence of the severity of spermatogenesis disorder on the intensity of infiltration of tryptase-positive mast cells in the testicular interstitium. Thus, the morphological analysis of the testicle is crucial in the success of assisted reproductive technologies (ART) in the male factor of infertility.*

***Key words:** male infertility, tryptase-positive mast cells, spermatogenesis, non-obstructive azoospermia.*

**Введение.** Примерно каждая шестая пара испытывает трудности с зачатием ребенка, при этом на долю мужского бесплодия приходится 30–50% [1]. Существует множество причин, приводящих к мужскому бесплодию. К ним относятся эндокринные нарушения, генетические мутации, обструкция семявыносящих протоков, аномалии развития репродуктивных органов, инфекционные заболевания и т.д. [2, 3]. Мужчины с необструктивной азооспермией – это наиболее тяжелая категория пациентов, которые нуждаются в тщательном обследовании, визуализации дополнительных причин на морфологическом уровне и коррекции фертильности [4, 5].

**Цель исследования:** на основании световой микроскопии биоптатов яичка произвести морфологическую оценку сперматогенеза при необструктивной азооспермии.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены лица мужского пола (n=23) в возрасте от 18 до 55 лет, с клиническими признаками необструктивной азооспермии: отсутствие половых клеток в эякуляте, без нарушений проходимости семявыносящих протоков и признаков воспаления органов репродуктивной системы. Критериями включения в исследование были: варикоцеле, гидроцеле, нарушения в кариотипе, AZF-и CFTR-мутации, метаболические и гормональные нарушения и системные заболевания тяжелой степени, злокачественные новообразования яичка.

Всем пациентам выполнялась биопсия яичка в объеме микрохирургической экстракции сперматозоидов (Micro-TESE). Полученные биоптаты яичка фиксировали в растворе Боуэна. Далее, полученные срезы окрашивались сначала гематоксилином, для анализа клеточного состава извитых семенных канальцев и интерстиция яичка. Состояние сперматогенеза в извитых семенных канальцах оценивалось на основании качественных морфологических признаков: нормальный сперматогенез, гипоплазия сперматогенного эпителия, субтотальная аплазия сперматогенного эпителия, синдром «только клеток Сертоли», тубулярная атрофия. Также на гистологических препаратах яичка, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивались нарушения сперматогенеза полуколичественным методом по десятибальной шкале Johnson в модификации De Kretser и Holstein. Далее проводилась иммуногистохимическая детекция триптаза-позитивных тучных клеток в 1 мм<sup>2</sup> интерстиция яичка с помощью антител Anti-Mast Cell Tryptase antibody.

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы Statistica 8.0. Рассчитывались средние значения и среднеквадратичные отклонения  $M \pm \sigma$ . Взаимосвязь двух или нескольких случайных величин оценивалась с помощью корреляционной зависимости (r).

**Результаты.** Среди пациентов с необструктивной азооспермией наибольшую когорту составляли мужчины с гипоплазией сперматогенного эпителия (n=11; 47,8%) и субтотальной аплазией (n=8; 34,8%). В меньшей степени встречались тубулярная атрофия (n=1; 4,3%) и синдром «только клеток Сертоли» (n=3; 13,0%). Пациентов с сохраненным сперматогенезом, соответствующих 9–10 баллам в исследуемой когорте выявлено не было. Средний балл сперматогенеза шкале Johnson в модификации De Kretser и Holstein у мужчин с необструктивной азооспермией был  $5,3 \pm 1,8$ .

Количество триптаза-позитивных тучных клеток в 1мм<sup>2</sup> интерстиция яичка у мужчин с необструктивной азооспермией было  $58,02 \pm 26,14$ . Зависимость степени нарушения сперматогенеза от количества триптаза-позитивных тучных клеток в интерстиции яичка. Была обнаружена обратная корреляция между степенью нарушения сперматогенеза и количеством тучных (r= - 0,89) у мужчин с необструктивной азооспермией. Сила связи выше указанных признаков по шкале Чеддока - высокая

Из всей когорты наблюдаемых пациентов биопсия яичка была успешной у 15(65,2%) человек. Эти пациенты были включены в цикл ВРТ и

успешное оплодотворение яйцеклетки было в 5(33,3%) программах ВРТ ( $\chi^2=7,98$ ;  $p=0,005$ ). Причем, у 4(26,6%) мужчин среднее количество тучных клеток в 1 мм<sup>2</sup> интерстиция яичка было  $22,4\pm 5,1$ . У одного пациента среднее количество триптаза-позитивных тучных клеток было  $39,2\pm 4,8$  в 1 мм<sup>2</sup>. Шанс достичь беременность среди пациентов с необструктивной азооспермией с невысоким числом триптаза-позитивных тучных клеток составил 0,40, а у пациентов повышенным числом триптаза-позитивных тучных клеток в 1 мм<sup>2</sup> интерстиция яичка – 0,12 (3,2 OR; 95% ДИ, 0,29-34,5). Таким образом, присутствие повышенного количества триптаза-позитивных тучных клеток в интерстиции яичка может оказывать существенное влияние не только на качество сперматогенеза, но и на частоту достижения беременности в условиях ВРТ (чувствительность 80,0%).

**Выводы.** Иммуногистохимическое окрашивание гистологических препаратов актуально для идентификации и визуализации определенного фенотипа тучных клеток в тканях. У мужчин с необструктивной азооспермией выявлена высокая и обратная корреляция между числом триптаза-позитивных тучных клеток и степенью нарушения сперматогенеза. Признак повышения количества триптаза-позитивных тучных клеток в интерстиции яичка могут оказывать влияние на исход ВРТ, специфичность которого составляет 80,0%.

### Литература

1. Minhas, S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, Cocci A, Corona G, Dimitropoulos K, Gül M, Hatzichristodoulou G, Jones TH, Kadioglu A, Martínez Salamanca JJ, Milenkovic U, Modgil V, Russo GI, Serefoglu EC, Tharakan T, Verze P, Salonia A; EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. Eur Urol. 2021 Nov;80(5):603-620.- doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.014.
2. Комаров, А.С., Наумов Н.П., Щеплев П.А., Столетов Я.А., Коньшев А.В., Базунов Д.С., Бунак С.А., Гагай К.В., Фаниев М.В., Сулейманов С.И. Изолированное варикоцеле справа у пациента с situs inversus totalis: клинический случай. // Андрология и генитальная хирургия. - 2023. - Т.24. - №1.- С.157–161.
3. Niederberger, C. Male Infertility. J Urol. 2022 Sep;208(3):718-720.
4. Achermann APP, Pereira TA, Esteves SC. Microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE) in men with infertility due to nonobstructive azoospermia: summary of current literature. Int Urol Nephrol.- 2021 Nov;53(11):2193-2210.
5. Атякшин Д.А., Морозов С.Л., Длин В.В., Байко С.В. Роль тучных клеток в формировании тубулоинтерстициального фиброза в результате хронического почечного повреждения: клинический случай. // Педиатрия. Восточная Европа. - 2023. - Т. 11. - № 2. - С. 153-174.