

# МНОГОФАКТОРНАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ НАРУШЕНИЙ РАЗВИТИЯ МУЖСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ

УДК 616.65—008:575.322

Поступила 4.02.2011 г.



**М.С. Артифехова**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии<sup>1</sup>;

**С.Б. Артифехов**, д.м.н., профессор<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

<sup>2</sup>Нижегородский областной клинический диагностический центр, Н. Новгород

**Цель исследования** — изучить патогенетические аспекты формирования аномалий полового развития у мальчиков в разные периоды онтогенеза.

**Материалы и методы.** В исследование вошло 35 плодов мужского пола, имеющих изолированную или сочетанную патологию мочеполовой системы. Контрольную группу составили плоды мужского пола без аномалий развития (29 плодов), полученные при самопроизвольных и индуцированных выкидышах и преждевременных родах.

**Заключение.** В основе патогенеза гипогонадизма и других аномалий развития пола лежит нарушение формирования гонадного и гормонального пола в эмбриональном периоде онтогенеза, этиология которого включает патологические состояния репродуктивной системы отцов, поэтому оценка и коррекция этих состояний на этапе прекоцепционной подготовки должны стать необходимыми компонентами первичной профилактики.

**Ключевые слова:** онтогенез, аномалии развития пола, гипогонадизм.

## English

## Multifactor estimation of dynamics of development disturbances of male reproductive system in ontogenesis

**M.S. Artifexova**, PhD, Tutor, the Department of Hospital Pediatrics<sup>1</sup>;

**S.B. Artifexov**, D.Med.Sc., Professor<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Diagnostic Centre, Nizhny Novgorod

**The aim of the investigation** is to study pathogenetic aspects of abnormal sexual maturation in boys in various ontogenesis periods.

**Materials and Methods.** 35 fetuses with isolated or combined urogenital system pathology were included into the study. A control group consisted of male fetuses with no abnormal development (29 fetuses) resulted from spontaneous or induced abortions and premature deliveries.

**Conclusion.** Abnormality of gonadal and hormonal sex formation in fetal life was stated to underlie in hypogonadism pathogenesis and other fetal maldevelopment. The etiology of this period of ontogenesis includes pathological conditions of reproductive system of fathers, the assessment and correction of these conditions in the period of preconceptional preparation should be necessary component of primary prevention.

**Key words:** ontogenesis, fetal maldevelopment, hypogonadism.

Одной из серьезных медико-биологических проблем является рост числа случаев невынашивания беременности и аномалий внутриутробного развития плода. Относительно недавно появились данные о влиянии мужских гамет на ритм деления зиготы, формирование хориона и начальные процессы гисто- и органогенеза. Клинические наблюдения последних лет подтвердили

увеличение вероятности появления аномалий развития у потомков мужчин с патологией репродуктивной системы [1]. Все вышеизложенные данные определили цели и задачи исследования.

**Цель исследования** — изучить патогенетические аспекты формирования аномалий полового развития у мальчиков в разные периоды онтогенеза. Установлено,

Для контактов: Артифехов Сергей Борисович, тел. моб. +7 905-661-78-81; e-mail: artifex54@mail.ru

что в основе патогенеза гипогонадизма и других аномалий развития пола лежит нарушение формирования гонадного и гормонального пола в эмбриональном периоде онтогенеза, этиология которого включает патологические состояния репродуктивной системы отцов [2], поэтому оценка и коррекция этих состояний на этапе преемственной подготовки должны стать необходимыми компонентами первичной профилактики.

**Материалы и методы.** В исследование вошло 35 плодов мужского пола, имеющих изолированную или сочетанную патологию мочеполовой системы, и 29 плодов мужского пола без аномалий развития, полученных при самопроизвольных и индуцированных выкидышах и преждевременных родах.

Было проведено также исследование особенностей репродуктивного потенциала у 64 отцов мальчиков с аномалиями развития, выявленными на эмбриональном и постэмбриональном этапах онтогенеза. В группу сравнения вошли 128 мужчин — отцов мальчиков без патологии развития.

Морфологическому исследованию были подвергнуты яички плодов (секционный материал) и мальчиков с крипторхизмом (операционный материал) для оценки характера сперматогенеза и состояния клеток Лейдига с применением обзорных окрасок срезов ткани из парафиновых блоков, изготовленных по стандартным методикам.

Анализ экспрессии андрогеновых рецепторов в клетках сперматогенного эпителия проводили с использованием стандартных наборов для иммуногистохимических исследований (Monoclonal Mouse Anti-Human Androgen Receptor, ф. Dako Denmark A/S Produktion, Дания). Уровень экспрессии оценивали только по ядерной реакции полуколичественным методом при помощи системы гистосчета (Histoscore-H).

**Результаты и обсуждение.** Патоморфологическое изучение гонад эмбрионального периода онтогенеза у плодов с аномалиями полового развития позволило установить, что морфологическое строение их яичек характеризуется негармоничным развитием структур, обеспечивающих генеративную и эндокринную функции этого органа, поскольку строение сперматогенного эпителия плодов в возрасте 20 нед и старше демонстрирует организацию, характерную для более ранних сроков беременности, и соответствует плодам 14–16-недельного возраста. Точно так же строение и гистохимические характеристики клеток Лейдига не соответствуют этому периоду, проявляя низкие уровни дифференцировки и функционирования, тогда как в норме в эти сроки внутриутробного развития они должны быть основными клетками интерстиция, заполнять все пространство между канальцами и содержать большое количество жира и ШИК-положительных субстанций, что указывает на высокий уровень продукции андрогенов этими клетками в указанные сроки развития, гормонально обеспечивая тем самым морфогенез генитального тракта по мужскому типу [2]. Низкая гормональная активность яичек в данном исследовании подтверждается косвенно недоразвитием полового члена, аномалиями в строении мошонки и нарушением

хода продвижения гонад по просвету пахового канала, т.е. эмбриональный семенник, получив генетическую информацию, не обеспечивает контроль формирования соответствующего гормонального пола эмбриона.

Таким образом, исследование эмбрионального периода полового развития показало, что морфологические и иммуногистохимические изменения в яичках характеризовались однонаправленностью отклонений, связанных с задержкой формирования и дифференцировки сперматогенного эпителия. В то же время в строении яичка наблюдались разноплановые изменения, которые касались в основном кровеносных сосудов и клеток Лейдига, обладающих гормонпродуцирующей функцией и определяющих становление половой функции в пубертате. В яичках большинства плодов клетки Лейдига или полностью отсутствовали, или выглядели в виде единичных атрофичных клеток. В ряде случаев на первый план выступали признаки снижения уровня экспрессии рецепторов андрогенов в эпителиальных клетках половых желез, но при этом встречались случаи, когда клетки Лейдига заполняли весь интерстиций, цитоплазма их содержала множество эозинпозитивных гранул, что косвенно свидетельствует о высокой активности этих клеток. Особый интерес представляла структура кровеносных сосудов семенников, которые, оказываясь замурованными в соединительную ткань из-за периваскулярного фиброза, не образовывали типичной сети, ухудшая кровоснабжение органа [3]. Таким образом, основным признаком нарушения развития половой системы плодов мужского пола в эмбриогенезе в наших исследованиях стали диссоциация созревания и отсутствие содружественной дифференцировки клеток сперматогенного эпителия и гормонпродуцирующего компонента в половых железах идиопатической природы, тогда как их присутствие на ранних этапах эмбриогенеза свидетельствует о преимущественно наследственной природе.

Было проведено исследование особенностей репродуктивного потенциала отцов мальчиков с описанными выше аномалиями развития на эмбриональном и постэмбриональном этапах онтогенеза. Количественная оценка отягощенного семейного анамнеза, основанная на вычислении индекса генеалогической отягощенности (ИГО), показала, что если в контрольной группе ИГО составлял  $0,21 \pm 0,08$ , то в группе мужчин — отцов мальчиков с аномалиями он был статистически значимо выше ( $p \leq 0,001$ ) и равнялся  $0,50 \pm 0,06$ , что свидетельствовало об умеренно-высокой генеалогической отягощенности. Кроме того, при соматоскопии у 29 мужчин (45,3%) было выявлено наличие стигм дизэмбриогенеза (малых аномалий развития) и, прежде всего, мочеполовой системы, таких как расширение, асимметричность, пролабирование паховых колец, крипторхизм, фимоз, недоразвитие полового члена. У 26 человек идентифицированы признаки дисплазии соединительной ткани (в виде варикоцеле), которые, по современным представлениям, являются составной частью многих наследственных и врожденных болезней.

В исследованиях контрольной группы выявлено 8 мужчин (6,25%) с наличием более 5–7 стигм, тогда как

в группе сравнения у 14 обследованных отцов (21,9%) их число величина было статистически значимо ( $p \leq 0,001$ ) выше, а превышение порога стигматизации (более 5–7 стигм) свидетельствует о наличии врожденной или наследственной патологии, которая, возможно, не проявилась до момента обследования, но может иметь отсроченную манифестацию [2].

Распределение мужчин этой группы в соответствии с результатами их спермограмм позволило установить, что на момент обследования только 7 мужчин имели показатели половых клеток, свидетельствующие о высокой их фертильности, у остальных были разнообразные нарушения, причем наиболее общими из них являлись снижение подвижности и увеличение патологических форм гамет (более 50%), которые были выявлены у 31 мужчины (48,4%). При этом количество сперматозоидов с аномальным строением головки ниже 70% наблюдалось лишь у 19 мужчин (29,7%).

Таким образом, суммарное количество мужчин с нормоспермией в исследуемой группе отцов мальчиков с аномалиями полового развития составило 11%, тогда как в группе сравнения оно равнялось 72% (92 человека), что свидетельствует о достоверной разнице изучаемых показателей в этих двух группах ( $p \leq 0,001$ ).

С учетом достаточно выраженного разброса данных, характеризующих репродуктивный потенциал обследованных мужчин, было предпринято количественное изучение влияния статуса отца на вероятность появления аномалий полового развития у потомства мужского пола. В качестве оценки многомерной классификации применен метод неоднородного последовательного анализа Вальда, преимуществом которого является отсутствие необходимости знания распределения признака [4]. Были вычислены диагностические коэффициенты (ДК) и меры информативности  $J(x_{ij})$  для клинических и параклинических параметров, характеризующих особенности предэмбрионального развития потомства. Считается, что признаки с малым значением меры информативности ( $J(x_{ij}) < 0,05$ ) использовать нецелесообразно, так как они незначительно влияют на общую сумму информативности. Диагностические коэффициенты и меры информативности для клинических и параклинических параметров, характеризующих особенности предэмбрионального развития мальчиков с аномалиями полового развития по результатам оценки статуса их отцов, свидетельствуют о том, что патоспермия (ДК=10,12;  $J(x_{ij})=0,9$ ), заболевания мочеполовой (ДК=6,15;  $J(x_{ij})=0,67$ ) и эндокринной систем (ДК=4,23;  $J(x_{ij})=0,26$ ), а также привычные бытовые (ДК=4,21;  $J(x_{ij})=0,21$ ) и промышленные (ДК=5,21;  $J(x_{ij})=0,38$ ) интоксикации являются наиболее информативными маркерами аномалий полового развития у сыновей. Было установлено, что в 38% случаев уро-

вень предрасположенности таков, что на основании имеющихся маркеров достоверного заключения о ее наличии или отсутствии не может быть дано ( $p < 0,05$ ). В остальных 62% случаев полученных пяти маркеров оказалось вполне достаточно для того, чтобы дать такое заключение с приемлемой, хотя и различной степенью достоверности ( $p < 0,05$ ).

Безусловно, список возможных маркеров предрасположенности к развитию аномалий полового развития не исчерпывается приведенными выше. По предварительным данным, такими маркерами могут быть также некоторые конституциональные и психологические признаки. Несомненно и то, что расширение круга используемых маркеров будет способствовать повышению степени достоверности формируемых на их основе клинических диагнозов.

**Заключение.** В основе патогенеза гипогонадизма и других аномалий развития пола лежит нарушение формирования гонадного и гормонального пола в эмбриональном периоде онтогенеза, этиология которого включает патологические состояния репродуктивной системы отцов, поэтому оценка и коррекция этих состояний на этапе прекоцепционной подготовки должна стать необходимым компонентом первичной профилактики. Качественная и количественная характеристика этиологических и патогенетических признаков изучаемых патологических процессов позволила не только определить информативные прогностические критерии профилактики аномалий развития половых органов на этапе прекоцепционной диагностики (при обследовании мужчин), но и патогенетически обосновать целесообразность всесторонней оценки качества жизни мальчиков и количественные характеристики их клинико-психологического статуса, коррекция которого позволит существенно улучшить динамику процессов саногенеза в рамках вторичной профилактики нарушений репродуктивного здоровья, формирующихся в процессе пубертата.

## Литература

1. Новиков П.В. Достижения генетики в решении новых проблем педиатрии (к 40-летию отдела врожденных и наследственных заболеваний у детей Московского НИИ педиатрии и детской хирургии). Российский вестник перинатологии и педиатрии 2010; 1(55): 6–11.
2. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М: Практическая медицина; 2006; 240 с.
3. Артифексов С.Б. Фармакотерапия в андрологии. М: Медицинская книга; 2008; 214 с.
4. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М: Медицина; 1978; 294 с.