

## - ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В УРОНЕФРОЛОГИИ -

9. Михайличенко В.В. и соавторы Патогенез, диагностика и лечение возрастного андрогенного дефицита у мужчин // Андрология и генитальная хирургия. – 2005. – №2 – с. 60-62.
10. Aversa A., Isidori A.M., Greco E.A., Giannetta E., Gianfrilli D., Spera E., Fabbri A. Hormonal supplementation and erectile dysfunction. Eur Urol 2004;45:535–8.
11. Bresink J. Elliesen J. Exper. Report on the Clinical Documentation of Nebido. // Clinical expert Report. – 2003 - data of file.
12. Christopher B. Cutter B., Transdermal Testosteron Mimics the Rhythm of Natural Testosterone. // Drug Ther Perspect – 1999 - 13 (2) - 1-4.
13. Christopher B. Cutter B. Compounded Percutaneous Testosterone Gel: Use And Effects in hypogonadal men. // J. Am Board Fam Pract – 2001 - 14 (1) – 22-32.
14. Chatterjee R., Wood S., Mc Garrigle H.H., Lees W.R., Ralph D.J., Neild G.H. A novel therapy with testosterone and sildenafil for erectile dysfunction in patients on renal dialysis or after renal transplantation. J Fam Plann Reprod Health Care 2004;30:88–90.
15. Ebert T., Clinical experience testosterone therapy, prostate safety.// The Aging Male. – 2004 - 7:304-311.
16. Greco E.A., Spera G., Aversa A. Combining testosterone and PDE5 inhibitors in erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. Eur Urol. 2006 Nov;50(5):940-7.
17. Jockenhövel F. Testosterone therapy: When, how, why? // The Aging Male. - 2004 - 7:319-324.
18. Kalinchenko S.Y., Kozlov G.I., Gontcharov N.P., Katsiya G.V. Oral testosterone undecanoato reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. Aging Male 2003;6: 94–9.
19. Larsen B., Kronenberg B., Melmed A., Polonsky B. // Williams textbook of Endocrinology, tenth edition - 2003.
20. Lin C.S., Chow S., Lau A., Tu R., Lue T.F. Identification and regulation of human PDE%A gene promoter. Biochem Biophys Res Commun 001;280:684-92.
21. Morales A. Andropause or symptomatic late-onset hypogonadism // The Aging Male. – 2004 - 7:297-303.
22. Morelli A., Filippi S., Zhang XH., et al. Peripheral regulatory mechanisms in erection. Int J Androl 2005;28:23–7.
23. Nebido // Product Monograph, Andrology – 2004, 59 p.
24. Nieschlag E., Swerdlow R. et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA. IS-SAM. EAU recommendations // International Journal of Andrology - 2005 - 28:125-127.
25. Orshal J.M., Khalil R.A. Gender sex hormones, and vascular tone. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004;286:R233–49.
26. Shabsigh R. Hypogonadism and erectile dysfunction: the role for testosterone therapy. Int J Impot Res 2003;15:S9–13.
27. Shabsigh R., Kaufman J.M., Steidle C., Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. J Urol 2004;172:658–63.
28. Testogel // Product Monograph, Andrology – 2004, 59 p.
29. Thompson J., Khalil R.A. Gender differences in the regulation of vascular tone. Clin Exp Pharmacol Physiol 2003;30:1–15.
30. Zhang X.-h., Morelli A., Luconi M., et al. Testosterone regulates PDE5 expression and in vivo responsiveness to tadalafil in rat corpus cavernosum. Eur Urol 2005;47:409–16.

**М.Е. Чалый**

**РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ МУЖЧИН В ХХI ВЕКЕ**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Отличительной чертой ХХI века, стало снижение fertильности мужчин, т.е. способности их к размножению. За 75 лет существования количественного анализа семенной жидкости число спермиев, считающееся нижней границей нормы, пересматривалось неоднократно, в результате чего было уменьшено в 3 раза. Изменение представлений о нормальных показателях состояния сперматогенной функции человека может свидетельствовать либо о завышении первоначально принятых критериев, либо о действительно происходящем снижении активности сперматогенеза. В связи со второй гипотезой в литературе возникла дискуссия, которая заметно ожила благодаря недавно опубликованным сообщениям о снижении активности сперматогенеза у мужчин в различных странах, наблюдаемом в последние десятилетия.

Важнейшие доказательства реально происходящего снижения показателей активности сперматогенеза содержатся в выводах аналитического исследования, в котором суммированы данные 61 статьи за период с 1938 по 1990 гг., посвященной количественной оценке сперматогенной функции у нормальных мужчин. В анализ были включены показатели эякулята 14 947 здоровых мужчин в возрасте 17–64 лет, обследованных в различных странах мира. Было установлено, что концентрация спермиев за последние 50 лет снизилась с 113 млн/мл в 1940 г. до 66 млн/мл в 1990 г. (в 1,7 раза). За этот же период несколько уменьшился и средний объем эякулята — с 3,4 до 2,75 мл.

Исследования, проведенное в Великобритании и Франции, показали, что в эякуляте молодых мужчин-доноров спермы за 10–12 лет снизились средняя концентрация и общее содержание спермиев (с 98 до 78 млн/мл и с 310 до 214 млн соответственно), а также общее число подвижных спермиев (с 169 до 129 млн) при одновременном уменьшении доли морфологически неизмененных спермиев. Снижение данных показателей сперматогенеза происходило со скоростью примерно 2% в год.

Снижение показателей подвижности и доли морфологически нормальных спермиев за 17 лет при стабильном общем количестве спермиев в эякуляте обнаружено при обследовании стандартными методами кандидатов в доноры спермы в специализированном центре в Бельгии. В 1990 г. субнормальные характеристики спермы отмечены более чем у 40% обследованных, а до 1980 г. — лишь у 5%. Доля кандидатов в доноры спермы, отстраненных в связи с ее низкими показателями, за период наблюдения увеличилась с 13 до 54%. В целом эти данные, а также информация о снижении сперматогенной функции в последние десятилетия в Греции, Италии и Германии послужили основанием для заключения об общем снижении сперматогенной функции у европейских мужчин.

Более сложная картина отмечена в США: исследование спермы 1283 fertильных мужчин в течение 25-летнего периода (1970—1994 гг.) в целом по стране не выявило тенденции к снижению концентрации спермиев. Вместе с тем обнаружены выраженные географические различия этого показателя между отдельными штатами (с колебаниями от 131,5 до 72,7 млн/мл). Сходная картина отмечена в Канаде, где исследования, проведенные в 11 репродуктологических центрах (около 49 тыс. наблюдений), выявили общую тенденцию к небольшому, но статистически значимому снижению концентрации спермиев за период с 1984 по 1996 гг. Различия между отдельными центрами заключались как в отношении величины показателей (колебания от 48,6 до 104,5 млн/мл), так и выраженности их снижения (в трех центрах — до 52–63% исходных значений).

В двух сериях наблюдений, недавно проведенных в Финляндии с использованием гистологического анализа секционного материала, полученного от внезапно скончавшихся мужчин среднего возраста, неожиданно выявлена картина существенных нарушений сперматогенеза, достоверное уменьшение массы яичек, диаметра извитых семенных канальцев,

## - ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В УРОНЕФРОЛОГИИ -

нарастание объема соединительной ткани (фиброз).

Известно, что причиной полного или частичного угнетения процессов сперматогенеза являются некоторые генетические нарушения, в частности анэуплоидия и структурные аномалии хромосом. Транслокации аутосом выявляются в 10 раз чаще у стерильных мужчин по сравнению с плодовитыми. Обнаружены также часто встречающиеся делеции Y-хромосомы (Yq). Предполагают, что микроделекции или мутации локуса фактора азооспермии (AZF) могут приводить к нарушению сперматогенеза у мужчин с неизмененным хромосомным набором.

Значительно более часто аномалии развития яичка обусловлены не генетическими нарушениями, а действием физических, химических и гормональных факторов в течение внутриутробного периода. К веществам, которые, воздействуя на организм, вызывают нарушение сперматогенеза в последующей жизни, относят соединения, дающие эстрогенный или антиандрогенный эффект. Ранее было экспериментально доказано, что пренатальное воздействие синтетического эстрогена диэтилстильбестрола приводит к ряду нарушений развития мужской половой системы — повышению частоты крипторхизма и дефектов формирования полового члена и уретры, а в дальнейшем к снижению концентрации спермиев. Эти экспериментальные наблюдения полностью согласуются со сведениями о повышенной частоте аномалий мочеполовой системы у мужского потомства более 2 млн женщин, получавших во время беременности диэтилстильбестрол.

В последние десятилетия зарегистрировано повышение частоты врожденных аномалий мужской половой системы, в особенности крипторхизма (в 1,5—2 раза), который увеличивает риск возникновения азооспермии более чем в 5 раз и является важным фактором, предрасполагающим к развитию рака яичка спустя 30—40 лет. Распространенность гипоспадии повысилась в последние десятилетия на 65—77%. Частота рака яичка в настоящее время во всем мире возросла в 3—4 раза с 1940 г. и более чем в 2 раза с 1960 по 1990 г. Характерно, что она в наибольшей степени повысилась в тех странах, где отмечено самое значимое снижение концентрации спермиев в эякуляте (Дания, Великобритания, Норвегия).

Влиянию различных факторов на активность сперматогенеза у взрослого мужчины посвящена обширная литература. Основные неблагоприятные факторы можно условно разделить на 3 группы: химические, физические и бытовые.

Химические факторы. Как и в случае антенатального воздействия, из химических факторов особое внимание уделяется разнообразным соединениям, которые имитируют эффекты эстрогенов или являются лигандами рецепторов андрогенов. Такие вещества способны вмешиваться в естественные пути эндокринной регуляции процессов гаметогенеза и стероидогенеза в мужском организме.

К веществам с указанным действием относят естественные эстрогены растительного происхождения (фитоэстрогены), попадающие в организм с продуктами питания. Однако несравненно большую опасность представляют разнообразные группы искусственно созданных химических соединений, обладающих эстрогенной или антиандрогенной активностью, которые практически повсеместно все в большей степени загрязняют окружающую среду. Эта группа соединений включает широко применяемые в промышленности химические вещества, компоненты топлива и соединения, образующиеся при горении нефтепродуктов — поликлинические ароматические углеводороды, полихлорированные бифенилы, диоксины, эфиры фталата, алкилфенольные соединения, а также используемые в сельском хозяйстве и животноводстве хлорорганические пестициды, инсектициды иfungициды (наиболее известный пример — ДДТ).

Указанные вещества проникают в организм на производстве и в быту — с водой, вдыхаемым воздухом и всеми видами пищи (как растительной, так и животной). Некоторые из них оказывают токсическое влияние непосредственно на дифференцирующиеся половые клетки, другие действуют на гормональные механизмы на уровне гипоталамуса и гипофиза. Часть их оказывает дополнительное неблагоприятное действие на репродуктивную функцию мужчин путем изменения характера секреции предстательной железы и семенных пузырьков.

Помимо веществ с эстрогенным и антиандрогенным эффектом, угнетению сперматогенной функции могут способствовать соединения, оказывающие токсическое воздействие на сперматогенные клетки, клетки Лейдига, гипоталамус, гипофиз и нарушающие механизмы обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадальной системе. К таким веществам относят тяжелые металлы, нейротропные яды (фенол, толуол, бензин, хлорид аммиака), которые встречаются на производстве в различных отраслях промышленности и постоянно попадают в окружающую среду.

В данный список необходимо включить и широкий спектр фармакологических препаратов — седативные средства и антидепрессанты, некоторые антибиотики и все сульфаниламиды, кетоконазол, диуретики, гиполипидемические средства, гормоны (эстрогены, андрогены), блокаторы гистаминовых рецепторов (противоязвенные препараты), гипотензивные, средства химиотерапии опухолей.

Физические факторы. Из физических факторов, влияющих на сперматогенез, наибольшее действие оказывают температура, облучение и вибрация. Температура, при которой протекает сперматогенез, оказывает влияние на его количественные и качественные показатели: повышение температуры тела (в связи с действием производственных факторов, при лихорадочных состояниях, частом приеме горячих ванн, посещении сауны) вызывает подавление сперматогенеза. Сперматогенез, как известно, страдает также при таких заболеваниях, как крипторхизм и варикоцеле, при которых одним из повреждающих факторов служит повышенная интрапещикулярная температура. Как показали недавние исследования, даже умеренное локальное перегревание яичек вследствие ношения плотно прилегающего белья способно оказывать повреждающее влияние на сперматогенез.

Хорошо известным фактором, нарушающим сперматогенную функцию, является облучение, эффект которого зависит от общей дозы, кратности и длительности воздействия, возраста, в котором оно происходит, и пубертатного статуса. В последние годы особое внимание уделяется долгосрочному влиянию низких доз облучения, с которым некоторые авторы связывают снижение активности сперматогенеза.

Физическим фактором, оказывающим повреждающее влияние на сперматогенез, является вибрация, которая служит фактором профессиональной вредности у рабочих ряда специальностей (водители, механизаторы, горняки и др.). У таких лиц повышена частота олигозооспермии и азооспермии, снижены объем эякулята и доля подвижных спермиев, повышена частота морфологически аномальных спермиев. Вибрационную болезнь рассматривают как дисгормональное состояние с гиперпродукцией кортикостероидов.

Бытовые факторы. Влияние бытовых факторов связано с индивидуальными особенностями образа жизни, которые систематически, а в последние годы — охватывая все более широкие массы — оказывают угнетающее влияние на сперматогенез.

Хорошо известно, что алкоголь способен вызвать тяжелые нарушения сперматогенеза, повреждая сперматогенные клетки и клетки Лейдига, нарушая метаболизм половых стероидов, поражая гипоталамус и гипофиз. В яичке алкоголиков выявляется атрофия клеток Лейдига и извитых семенных канальцев с потерей сперматогенных клеток (вплоть до полной — синдрома «только клетки Сертоли»), снижается содержание зрелых спермиев и доли подвижных и морфологически нормальных форм, развивается фиброз яичка. Более 80% хронических алкоголиков стерильны.

Степень нарушения сперматогенеза отчетливо связана с количеством потребляемого алкоголя. При ежедневной дозе 80—160 г и выше нормальный сперматогенез сохраняется только у 21—37% мужчин, у 54—74% отмечается частичное или полное нарушение сперматогенеза, у 4—9% — синдром «только клетки Сертоли». Тот факт, что у пятой части алкоголиков сперматогенез сохраняется на достаточно высоком уровне, указывает на существенные индивидуальные различия в чувствительности к алкоголю.

## - ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В УРОНЕФРОЛОГИИ -

Важным фактором, оказывающим негативное влияние на активность сперматогенеза, является курение. У курящих снижены секреция тестостерона яичком, концентрация спермиев в эякуляте, их подвижность, оплодотворяющая способность, доля морфологически, генетически и функционально нормальных клеток. Этот эффект связывают с нарушением деятельности клеток Лейдига и Сертоли, а также с прямым цитотоксическим влиянием на сперматогенные клетки.

Тяжелые расстройства сперматогенеза при систематическом употреблении наркотиков (в особенности марихуаны, каннабиса и героина) часто проявляются олигоастенооспермией и некроспермией. На ультраструктурном уровне выраженные дегенеративные изменения отмечаются практически во всех отделах зрелых спермиев.

К факторам, угнетающим сперматогенез, относят действие выраженного стресса (в том числе психологического), которое опосредуется рядом гормональных сдвигов — снижением уровня тестостерона и дегидроандростерона при повышении концентраций кортикостероидов.

### Литература

1. Воробьева О.А., Леонтьева О.А., Корсак В.С. Влияние морфологии сперматозоидов на частоту оплодотворения и нарушения развития эмбрионов в программе ЭКО. Пробл. репрод. 1998; 1: 14—18.
2. Леонтьева О.А., Воробьева О.В. Сравнительный анализ морфологии сперматозоидов человека: нативный эякулят — прогрессивно подвижная фракция. Пробл. репрод. 1999; 3: 29—36.
3. Никитин А.И. Факторы среды и репродуктивная система человека. Морфология 1998; 6: 7—16.
4. Овсянникова Т.В., Корнеева И.Е. Бесплодный брак. Акуш. и гин. 1998; 1: 32—36.
5. Acacio B.D., Gottfried T., Israel R., Sokol R.Z. Sperm counts in Southern California are stable: evaluation of a large cohort of men presenting for a screening semen analysis. Fertil Steril 1999; 71 (Suppl 1): 19.
6. Adami H., Bergstrom R., Mohner M. et al. Testicular cancer in nine Northern European countries. Int J Cancer 1994; 59: 33—41.
7. Adamopoulos D.A., Pappa A., Nicopoulos S. et al. Seminal volume and total sperm number trends in men infertility clinics in the Greater Athens area during the period 1977—1991. Hum Reprod 1996; 11: 1936—1941.
8. Auger J., Kunstmann J.M., Czyglik F., Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. N Engl J Med 1995; 332: 281—285.
9. Aumuller G., Renneberg H., Wennemuth G. et al. The role of apocrine released proteins in the post-testicular regulation of human sperm function. Adv Exper Med Biol 1997; 424: 193—219.
10. Berling S., Wolner-Hanssen P. No evidence of deteriorating semen quality among men in infertile relationships during the last decade: a study of males from Southern Sweden. Hum Reprod 1997; 12: 1002—1007.
11. Bianco-Rodriguez J. A matter of death and life: the significance of germ cell death during spermatogenesis. Int J Androl 1998; 21: 236—248.
12. Boiesen P.T., Landholm J., Hagen C et al. Histological changes in testicular biopsies from chronic alcoholics with and without liver disease. Acta Pathol Microbiol Scand 1979; 87: 139—142.
13. Bourgeron T., Barbaux S., McElreavey K., Fellous M. Chromosome Y et spermatogenese. Contracept Fertil Sexual 1997; 25: 620—625.
14. Bromwich P., Cohen J., Stewart I., Walker A. Decline in sperm counts: an artefact of changed reference range of «normal»? Brit Med J 1994; 309: 19—22.
15. Bujan L., Mansat A., Pontonnier F., Mieusset R. Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992. Br Med J 1996; 312: 47—49.
16. Carlsen E., Giwermann A., Keiding N., Skakkeback N.E. Evidence of decreasing quality of semen during the past 50 years. Br Med J 1992; 305: 609—613.
17. Carlsen E., Giwermann A., Skakkeback N.E., Keiding N. Decreasing quality of semen. Br Med J 1993; 306: 461.
18. Chapin R.E., Stevens J.T., Hughes C.L. et al. Endocrine modulation of reproduction. Fundament Appl Toxicol 1996; 29: 1—17.
19. Comhaire F., Van Waeleghem K., De Clercq N. et al. Statement on the general reduction in sperm quality. Int J Androl 1995; 18 (Suppl 2): 1—2.

### М.Е. Чалый

### ЭХОДОПЛЕРОГРАФИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Важность оценки кровообращения при различных, в том числе урологических, заболеваниях, не вызывает сомнения. Кровообращение играет ключевую роль во всех процессах, происходящих в здоровом организме, а также определяет исход и обратимость изменений, связанных с атрофией, гипертрофией и гиперплазией, воспалением и иммунными реакциями. При опухоли и жидкостных образованиях почек, гидронефрозе, нефроптозе, пиелонефrite, нефролитиазе состояние кровообращения отражает характерные изменения в органе, стадию патологического процесса, во многом определяя необходимость и целесообразность проведения тех или иных лечебных вмешательств.

#### Почечный кровоток при раке почки

При обследовании больных опухолью почки для выработки тактики лечения с успехом используется цветовое допплеровское картирование (ЦДК), что позволяет определить стадию заболевания и распространение опухолевого тромба в нижнюю полую вену. ЦДК позволяет визуализировать характерный неоднородный рисунок неоваскуляризации внутри опухолевого тромба, который отличается от изображения, получаемого при реканализации неопухолевого тромба.

Злокачественные опухоли почки имеют различную степень васкуляризации. На основании данных эходопплерографии все объемные образования по степени их васкуляризации можно распределить на:

1. бессосудистые образования, в которых кровообращение не регистрируется по центру и на периферии;
2. гиповаскулярные образования, в которых кровообращение регистрируется в окружающих почечных сосудах и единственном артериальном или венозном сосуде внутри опухоли;
3. образования с васкуляризацией средней степени, внутри которых регистрируется не более 2 артериальных или венозных сосудов; имеется единственная питающая артерия, ход которой прослеживается за границы объемного образования в пределы здоровой ткани почки (рис. 1A);
4. гиперваскулярные образования, в которых определяется не менее 3 пульсирующих сосудов; имеется 2 питающих сосуда, прослеживающихся за границы объемного образования (рис. 1B и C).