

На правах рукописи

**Федотов
Александр Викторович**

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЯИЧЕК ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ**

14.03.02 – Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Москва
2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор

Астраханцев
Александр Федорович

Официальные оппоненты

Черных Вячеслав Борисович

Доктор медицинских наук, заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва.

Витязева Ирина Ивановна

Доктор медицинских наук, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения России, г. Москва.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится «__» _____ 20__ года в ____ на заседании диссертационного совета (Д 001.004.01) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» по адресу: 117418, Москва, ул. Цурюпы, д.3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» и на сайте www.morfolhum.ru

Автореферат разослан «__» _____ 20__ года

Ученый секретарь
диссертационного совета:
доктор биологических наук

Косырева Анна Михайловна

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ИГХ** – иммуногистохимические исследования
ИСТ – интерстициальная соединительная ткань
ИЭ – интерстициальные эндокриноциты
РНП – рибонуклеопротеиды
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ЭСС – эпителиосперматогенный слой
А_Т – сперматогония А темная
А_Б – сперматогония А бледная
Б – сперматогония тип Б
Пах_{СПТЦ} – первичный сперматоцит в пахитене
Прел_{СПТЦ} – первичный сперматоцит в прелептотене
Лепт_{СПТЦ} – первичный сперматоцит в лептотене
Зиг_{СПТЦ} – первичный сперматоцит в зиготене
Дипл_{СПТЦ} – первичный сперматоцит в диплотене
СПII – сперматоцит II порядка
С_А – ранние сперматиды тип А
Б_О – ранние сперматиды тип Б с округлым ядром
Б_У – ранние сперматиды тип Б с удлинённым ядром
С_С – поздние сперматиды тип С
С_Д – поздние сперматиды тип Д

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Значительная распространенность черепно-мозговой травмы, огромный ущерб здоровью населения и экономике, в целом определяют медицинское и социальное значение этой проблемы. По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат), травмы, в том числе и черепно-мозговая травма, в Российской Федерации, как показатель заболеваемости за последние 17 лет, занимают второе место, и регистрируется свыше 1300 случаев на 100000 человек населения, уступая лишь болезням органов дыхания. В США каждый год с различными видами черепно-мозговой травмы госпитализируется свыше 400 человек на 100000 человек населения (CDC, 2003). В течение одного года в странах Европы на 100000 человек, 694 поступает в больницы с диагнозом черепно-мозговая травма (Brazinova A. et al., 2018). Черепно-мозговая травма достаточно часто приводит к смерти или инвалидности (van Baalen B. et al., 2003). В связи с этим, изучение морфологических изменений во внутренних органах, возникающих после черепно-мозговой травмы, является весьма актуальным.

В последнее время довольно подробно изучены морфологические изменения, возникающие при черепно-мозговой травме в гипоталамусе и гипофизе, органах сердечно-сосудистой системы (Русаков В.В., 2013). Значительным изменениям при черепно-мозговой травме подвергаются железы внутренней секреции, в том числе половые железы (Кравцов Ю.И., Шевченко К.В., 2009).

Об отрицательном влиянии черепно-мозговой травмы на мужские половые железы известно давно (Хижнякова К.И., 1983). Однако, среди разнообразных висцеральных нарушений, развивающихся при черепно-мозговой травме, поражение яичек занимает особое место. Это обусловлено с одной стороны хорошо известным в клинике фактом развития половой дисфункции у лиц, перенесших черепно-мозговую травму. И хотя приводимые данные о частоте развития половых расстройств у лиц, перенесших черепно-мозговую травму, чрезвычайно вариабельны и составляют, по данным различных авторов, от 2 до 60%, большинство исследователей считает, что не менее чем у трети пострадавших развиваются разнообразные половые расстройства (Schneider H. et al., 2007).

Следует отметить, что интерес к этой проблеме вызван тем, что половые расстройства, развивающиеся как следствие черепно-мозговой травмы, сами становятся фактором, вызывающим стойкие патологические изменения в центральной нервной системе, внутренних органах, эндокринных железах, существенно снижающим качество жизни лиц перенесших черепно-мозговую травму (Карашев Б.К., 2013). Нарушение сперматогенеза у лиц, перенесших черепно-мозговую травму, может явиться одной из причин снижения рождаемости.

Степень разработанности темы

Несмотря на очевидную актуальность проблемы влияния черепно-мозговой травмы на половые железы мужчин, этот вопрос изучен недостаточно: специальных морфологических работ, посвященных изучению репродуктивной функции у лиц перенесших черепно-мозговую травму или нарушений данной функции развивающихся в остром периоде черепно-мозговой травмы крайне мало (Rees P. et al., 2007; Карашева Б.Г., 2013; Dyer K., 2013), четкие объективные критерии степени выраженности этих нарушений отсутствуют. В связи с этим, актуальной задачей является изучение патоморфологических изменений в яичках и разработка критериев оценки степени выраженности этих изменений, в различные сроки достаточно продолжительного острого периода тяжелой черепно-мозговой травмы, длительность которого может составлять 10 недель (Лихтерман Л.Б., 2015, Потапов А.А., 2016).

Цель исследования – Охарактеризовать патоморфологические изменения в яичках у лиц, погибших от черепно-мозговой травмы в различные сроки после тяжелой черепно-мозговой травмы.

Задачи исследования:

1. Изучить степень изменений весовых, объемных параметров основных структурно-функциональных компонентов яичек, в том числе компонентов стромы и сосудистой сети, в различные сроки после черепно-мозговой травмы.

2. Определить структурно-функциональные компоненты яичек, изменения которых наиболее выражены при черепно-мозговой травме. Выявить характер изменений эндокринного, соединительнотканного компонентов яичек и количественные изменения различных типов сперматогенных клеток в различные сроки после черепно-мозговой травмы.

3. Оценить результаты иммуногистохимического исследования сперматогенных и соматических клеток яичек по маркерам пролиферации (PCNA, Ki-67, PhosphohistoneH3), факторам дифференцировки (CD117), рецепторного статуса sustentоцитов (AR, Inhibin B) в различные сроки острого периода черепно-мозговой травмы.

4. Установить наличие взаимосвязи между степенью выраженности обнаруженных патоморфологических изменений и длительностью течения черепно-мозговой травмы.

5. Определить наиболее достоверные морфологические критерии оценки степени выраженности морфологических изменений яичек, в различные сроки острого периода черепно-мозговой травмы.

Научная новизна работы

В работе исследованы патоморфологические изменения, развивающиеся в структурных компонентах яичек, в различные сроки после тяжелой черепно-мозговой травмы. В остром периоде черепно-мозговой травмы развиваются изменения канальцевого аппарата, стромы и эндокринных клеток яичек, проявляющиеся склерозированием стромы половых желез, редукцией капилляр-

ного русла и атрофическими изменениями интерстициальных эндокриноцитов.

Наибольшим изменениям среди всех изученных морфофункциональных компонентов яичек подвергается эпителио-сперматогенный слой, которые выражаются в уменьшение числа сперматогенных клеток (вплоть до их полного исчезновения из семенных канальцев).

Установлены наиболее ранние признаки повреждения эпителио-сперматогенного слоя и изучены количественные изменения сперматогенных клеток в остром периоде черепно-мозговой травмы. Наиболее резистентным к повреждению типом сперматогенных клеток являются сперматогонии A_T , что объясняет транзиторный характер бесплодия у больных перенесших черепно-мозговую травму. Представлена картина изменений некоторых иммуногистохимических показателей эпителио-сперматогенного слоя, стенки извитых семенных канальцев, сосудистого русла, интерстициальной соединительной ткани и эндокринного аппарата мужских половых желез в зависимости от длительности черепно-мозговой травмы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные сведения расширяют научные представления о патологии репродуктивной системы мужчин при черепно-мозговой травме и ориентируют на возможность активной коррекции транзиторного бесплодия травматической этиологии.

На основе полученных количественных данных разработаны морфометрические критерии, которые позволяют дать оценку морфологическому состоянию яичек в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы, а также могут быть использованы для диагностики патологических состояний репродуктивной системы мужчин различной этиологии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Черепно-мозговая травма вызывает нарушения всех структурных компонентов яичек. Наибольшим изменениям при черепно-мозговой травме подвергается эпителио-сперматогенный слой, в нем уменьшается общее количество сперматогенных клеток, их отношение к сустентоцитам и происходит уменьшение площади поперечного сечения извитых семенных канальцев.
2. Начальным проявлением посттравматического нарушения сперматогенеза являются деструктивные изменения сперматид.
3. В остром периоде черепно-мозговой травмы, наступает дезорганизация типичных клеточных ассоциаций сперматогенеза, нарушающая нормальный цикл их развития. Относительно резистентными к посттравматическому повреждению среди сперматогенных клеток являются сперматогонии A_T .
4. Изменения инкреторного аппарата яичек в остром периоде черепно-мозговой травмы, носят характер постепенно нарастающей атрофии интерстициальных эндокриноцитов.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на IV Всероссийском съезде патологоанатомов (Белгород, 2013); Всероссийской конференции с международным участием «Современные подходы в клиникo-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека» (Санкт-Петербург, 2013); V съезде Российского общества патологоанатомов (Челябинск, 2017); Всероссийской конференции молодых специалистов «Актуальные вопросы фундаментальной, экспериментальной и клинической морфологии» (Рязань 2017); на межкафедральной конференции на кафедре гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики в ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» (Рязань, 2019).

Методология и методы исследования

Заключались в системном подходе и комплексном анализе полученных данных морфологических исследований. Проводился комплексный анализ научных трудов отечественных и зарубежных авторов.

В соответствии с поставленной целью и сформулированными задачами, при помощи патогистологических, морфометрических и иммуногистохимического методов были исследованы мужские половые железы.

Материалом для исследования послужили 45 яичек, мужчин среднего возраста, погибших в различные сроки от черепно-мозговой травмы. Проводили определение массы и объема яичек. Стереологические параметры оценивали на 3 уровнях – гистотопографическом, тканевом и цитологическом. На цитологическом уровне в каждом наблюдении определялся «цитологический профиль сперматогенеза». Для иммуногистохимического исследования использовали 6 коммерческих моно- и поликлональных антител фирм Dako (Дания) и Cell Marque (США).

Все числовые данные обработаны методами альтернативной и вариационной статистики при помощи прикладных программ на персональном компьютере.

Личный вклад автора

Заключался в выборе направления исследования, постановки цели и задач, их клиникo-морфологической оценке. Произведен забор и препарирование тканевого материала для морфологического исследования, гистологическое и иммуногистохимическое описание микропрепаратов, проведен системный компьютерный стереологический анализ, разработан «Способ определения цитологического профиля сперматогенеза», критически оценены полученные результаты и проведен их анализ, статистическая обработка.

Публикации результатов работы

Основное содержание диссертации отражено в 7 опубликованных научных работах соискателя, в том числе в 3 статьях в журналах, рекомендо-

ванных ВАК при Минобрнауки РФ для публикации результатов докторских и кандидатских диссертаций, а также получен 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 174 источника отечественных (118) и зарубежных (56) авторов. Материалы диссертации изложены на 155 страницах машинописного текста и иллюстрированы 50 фотографиями, 3 таблицами и приложением (10 таблиц).

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты исследований используются при диагностике идиопатических форм мужского бесплодия в отделении урологии и трансплантации органов ГБУ РО «Областная клиническая больница», клинике «Мать и дитя» и в патологоанатомическом отделении НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко, ОАО «РЖД», при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия.

Материалы и методы исследования

В настоящей работе при помощи общепринятых гистологических, морфометрических и иммуногистохимического методов было исследовано 45 мужских половых желез. Исследуемые наблюдения были отобраны из секционного материала прозектуры ГБУ РО «Бюро судебно-медицинской экспертизы», г. Рязань.

Формирование возрастных групп в работе проведено в соответствии с международной классификацией возрастных периодов жизни человека (Милюков В.Е., Жарикова Т.С., 2015). Группу сравнения и контроля составили половые железы мужчин в возрасте от 22 лет до 59 лет, 19 секционных наблюдений практически здоровых мужчин, умерших от черепно-мозговой травмы на месте происшествия и у которых, по данным медицинской документации и морфологического исследования, отсутствовали признаки острых и хронических воспалительных заболеваний, инфекционных заболеваний, эндокринной патологии, хронических интоксикаций, острой алкогольной или наркотической интоксикации, гипертонической болезни, грыжесечения, в анамнезе отсутствовали венерические заболевания, а проявления атеросклероза были минимальными: не превышали 6,25% площади поражения аорты в брюшном отделе (Автандилов Г.Г., 1990).

Кроме того, исследованы половые железы мужчин той же возрастной группы, умерших от разных видов черепно-мозговой травмы тяжелой степени тяжести, в различные сроки после ее получения. Все 26 наблюдений, были тщательно отобраны из 130 летальных случаев, причиной смерти которых, по анамнестическим, клиническим, патоморфологическим (предварительное гистологическое исследование головного мозга и половых желез) или данным судебно-медицинской экспертизы, послужила черепно-мозговая травма в различных ее видах тяжелой степени тяжести. Во всех отобранных для работы случаях, по данным медицинской документации и морфологического исследования, отсутствовали признаки острых и хронических воспалительных заболеваний, инфекционных заболеваний, эндокринной патологии, хронических интоксикаций, острой алкогольной или наркотической интоксикации, гипертонической болезни, грыжесечения, в анамнезе отсутствовали венерические заболевания, а проявления атеросклероза были минимальными: не превышали 6,25% площади поражения аорты в брюшном отделе. Все случаи разделены на четыре группы, группа сравнения и контроля – погибшие на месте происшествия (n - 19) и в зависимости от длительности течения черепно-мозговой травмы, группа погибших через 1-3 суток после черепно-мозговой травмы (n - 9), через 6-9 суток после черепно-мозговой травмы (n - 10) и через 15 суток и более после черепно-мозговой травмы (n - 7).

Половые железы, извлеченные из окружающих тканей через 5 - 6 часов с момента наступления смерти (но не позднее 10 часов), а для иммуногистохимического исследования - не позднее 3 часов, освобождали от влажной оболочки, придатка и подвергали разделительному взвешиванию. Определение объема (V) половых желез производили по количеству вытесненной жидкости путем погружения органов с неповрежденной белочной оболочкой в мерный цилиндр с водой.

После определения объема органа, половые железы рассекали по длинной оси и фиксировали в жидкости Буэна и 10% нейтральном формалине (pH 7,0±0,2).

После фиксации из половых желез иссекали параллельно длинной оси органа, тотальные срезы толщиной от 0,4 до 0,5 см. Наряду с этим, при помощи специального ножа из различных отделов органа иссекались фрагменты тканей размером 1×1×0,3 см. Тотальные срезы изготавливали толщиной 10 - 12 мкм, срезы меньшего размера - толщиной 4 мкм.

Для окраски гистологических срезов применяли унифицированные гистологические методы исследования: 1) окраска гематоксилином и эозином, 2) окраска толуидиновым синим, 3) метод Маллори. Фрагменты ткани яичек после обезвоживания в гистопроцессоре карусельного типа STP120 (ThermoScientific Microm) заливали в парафин в модульной системе заливки TES-99 (Medite). Гистологические срезы толщиной 4 мкм изготавливали на ротационном микротоме HM340E (Microm), окрашивали гематоксилином и эозином в автомате для окрашивания срезов HMS 70 (ThermoScientific Microm). Гистологические и ИГХ-срезы подвергали анализу на микроскопе

AxioImager Z1 (Zeiss), фотосъемку осуществляли камерой AxioCam (Zeiss) с последующей обработкой изображений в программе AxioVision, version 4.7 (Zeiss).

Оценка морфологического состояния всех изучаемых компонентов яичек проводили на основе комплексного стереологического исследования методом точечного подсчета при помощи инструментов программы "ВИДЕОТЕСТ - МОРФОЛОГИЯ 5.0". Линейные измерения производили также в среде программы "ВИДЕОТЕСТ - МОРФОЛОГИЯ 5.0" (Саяпина И.Ю., Целуйко С.С., Доровских В.А., 2010).

Измерение стереологических параметров проводили на 3 различных уровнях исследования.

На первом (гистотопографическом) уровне проводили исследование тотальных срезов половых желез. При этом, морфометрически оценивали 4 основных структурных компонента, составляющих орган: 1) белочная оболочка; 2) сеть яичка; 3) семенные каналцы 4) ИСТ, а также определяли объемные фракции этих структурных компонентов.

На втором (тканевом) уровне исследования при общем увеличении оптической системы микроскопа $\times 100$ производили определение объемных фракций: 1) извитых семенных каналцев; 2) ИСТ.

На третьем (цитологическом) уровне исследования при общем увеличении оптической системы микроскопа $\times 400$ в ИСТ определяли объемные фракции: 1) интерстициальных эндокриноцитов; 2) кровеносных капилляров.

На цитологическом уровне исследования изучению подвергались строго поперечные срезы каналцев (30 каналцев в каждом случае), которые выбирались в случайных полях зрения. В каждом поперечном срезе производилось определение площади поперечного сечения каналцев.

При исследовании микроциркуляторного русла использовали параметр «объемной фракции» капилляров в ИСТ, который определяли в 10 случайных полях зрения.

Для иммуногистохимического исследования были использованы 6 коммерческих моно - и поликлональных антител фирм Dako (Дания) и Cell Marque (США) (таблица 1).

Таблица 1 – Антитела, использованные для ИГХ реакций

Антитело	Клон	Характер окрашивания	Условия демаскировки	Титр	Фирма производитель
PCNA	EPR3821	ядерное	pH6	1:100	Gene Tex
Ki-67	MIB-1	ядерное	pH6	1:150-1:300	Dako
PhosphohistoneH3	polyclonal	ядерное	pH6	1:300	Cell Marque
AR	AR441	ядерное	pH9	1-60-1:75	Dako
Inhibin L	R1	цитоплазматическое	pH9	RTU	Dako
CD117	polyclonal	Цитоплазматическое /мембранное	pH9	1:400-1:600	Dako

Срезы для ИГХ-исследования изготавливали толщиной 4 мкм, наносились на высокоадгезивные стекла, высушивались в течение 2 ч при температуре 58 °С, затем - 18 часов при температуре 37 °С. Восстановление антигенной активности проводили в водяной бане WB-4MS (BioSan) в растворах Target Retrieval Solution pH 9 (Dako) и Target Retrieval Solution pH 6 (Dako). Дальнейшие операции с препаратами проводили во влажной камере Slide Master (BioOptica). Инактивацию эндогенной пероксидазной активности осуществляли с помощью инкубирования с блокирующим раствором (Dako) в течение 15 мин. Проводили инкубацию с первичными антителами при температуре 4-8 °С в течение 18 часов. Далее следовала инкубация с вторичными антителами системы детекции REAL EnVision Detection System, Peroxidase/DAB+, Rabbit/Mouse (Dako) в течение 30 мин при комнатной температуре с последующей двукратной инкубацией с диаминбензидином в хромогенном растворе в течение 3 мин при комнатной температуре. После каждого этапа обработки антителами срезы промывали в фосфатном солевом буфере (Cell Marque). На последнем этапе препараты докрашивали гематоксилином Майера (Dako) и заключали в синтетическую смолу (Shandon-Mount). Для каждого маркера выполняли контрольные исследования, для исключения псевдоположительных и псевдонегативных результатов. Интенсивность экспрессии маркеров оценивали качественно: слабое, умеренное и выраженное окрашивание.

Все числовые данные в настоящем исследовании обработаны методами альтернативной и вариационной статистики при помощи прикладных программ на персональном компьютере. Перед статистической обработкой проводилась проверка вариационных рядов на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий сравниваемых величин вычислялась с применением показателя вероятности (P) (по таблице Фишера-Стьюдента). Силу корреляционной связи определяли по шкале Чеддока.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен комплексный, морфологический, морфометрический и иммуногистохимический анализ яичек мужчин репродуктивного возраста, погибших мгновенно и в различные временные промежутки после тяжелой черепно-мозговой травмы (26 секционных наблюдений). Тяжелая черепно-мозговая травма в исследуемых наблюдениях, была представлена различными ее видами: открытая и закрытая, клинические ее формы были представлены различными сочетаниями переломов костей черепа с ушибом головного мозга и кровоизлияниями в вещество головного мозга и под его оболочки. Сроки длительности черепно-мозговой травмы, по данным медицинских карт стационарных больных, составляли от 1 суток до 85 суток.

Все используемые в работе морфометрические показатели и методы ИГХ исследования первоначально были разработаны при исследовании половых желез в группе сравнения и контроля.

Так, было обнаружено, что уже через 1-3 дня после черепно-мозговой травмы масса яичек уменьшается на 18%, а фракция извитых семенных канальцев уменьшается на 24%. Эти изменения сопровождаются некоторым увеличением основных структурных компонентов органа (белочной оболочки, сети яичек). При этом, интересным на наш взгляд является тот факт, что площадь поперечного сечения канальцев увеличивается на 12% по сравнению с контролем, в то время как толщина стенки канальцев уменьшается на 7%. Это, по нашему мнению, косвенно, может указывать на снижение тонуса структурных компонентов стенки извитых канальцев (в частности, миофибробластов), приводящее к нарушению волны сперматогенеза и способствующее десквамации сперматогенных клеток в просвет. Десквамированные сперматогенные клетки переполняют канальцы сети.

Анализ цитологического профиля сперматогенеза позволяет обнаружить снижение числа сперматогоний A_T в клеточных ассоциациях II, III, V и VI типов и сперматогоний A_B в клеточной ассоциации VI типа. В то же время, в клеточной ассоциации II типа обнаруживается увеличение количества этих клеточных элементов (регистрируемое как по абсолютным числовым значениям, так и по средней взвешенной по отношению к сустентоцитам). Факт, возможно указывающий на начальные процессы торможения дифференцировки сперматогоний A_T в сперматогонии A_B . Количество сперматогоний типа Б уменьшается в клеточных ассоциациях I и II типов, что может свидетельствовать о начальных десквамативных и деструктивных процессах стадии размножения. Исследование цитологического профиля сперматогенеза также обнаруживает нарушения сперматогенеза на стадии роста первичных и вторичных сперматоцитов. Об этом свидетельствует достоверное уменьшение количества зиготенных, диплотенных сперматоцитов и вторичных сперматоцитов в клеточной ассоциации VI типа (фаза созревания).

В это же время, количество прелептотенных сперматоцитов (клеточная ассоциация III типа) и пахитенных сперматоцитов (клеточные ассоциации I, II, III, IV, V типов) остается практически стабильным.

Анализ цитологического профиля сперматогенеза на стадии формирования сперматид приводит нас к заключению, что количество поздних сперматид C_D уменьшается в клеточной ассоциации I и II типа, а количество сперматид C_C уменьшается в клеточных ассоциациях V и VI типов. Это уменьшение сочетается также со снижением количества ранних сперматид типа C_A в клеточной ассоциации I типа, а также сперматид типа B_O (клеточная ассоциация III типа), а также B_0 (ассоциация IV типа).

Таким образом, анализ цитологического профиля сперматогенеза свидетельствует о том, что уже через 1-3 суток после черепно-мозговой травмы обнаруживаются нарушения количественного состава сперматогенных клеток на всех стадиях сперматогенеза (размножения, роста, созревания и формирования). При этом, наибольшие изменения

обнаруживаются в клеточной ассоциации VI типа, цитоархитектоника которой соответствует наиболее важной (ключевой) фазе мейоза.

В яичках через 1-3 суток после черепно-мозговой травмы также обнаруживается достоверное уменьшение фракции ИСТ, ИЭ, а также редукция капиллярной сети, свидетельствующие о начальных этапах развития атрофических изменений этих структурных компонентов. Причиной этих изменений, наиболее вероятно, является гипофизарная недостаточность, несомненно, оказывающая существенное влияние на структурно-функциональную организацию ЭС слоя (Кремер У.Д. и др. 2008; Ubuka T. et al., 2014).

У лиц, погибших через 6-9 суток после черепно-мозговой травмы, наблюдается дальнейшее уменьшение массы яичек на 37%, уменьшение фракции извитых семенных канальцев - на 41%. При этом, площадь поперечного сечения увеличивается на 26%, что указывает на более выраженное паретическое расширение канальцев в яичках лиц данной группы. Абсолютный объем белочной оболочки практически мало отличается от аналогичного показателя группы сравнения и контроля. Несколько уменьшается абсолютный объем сети яичек (однако, оставаясь больше контрольной величины на 33%), что свидетельствует о значительном уменьшении десквамативных процессов ЭС слоя. Толщина стенки канальцев не претерпевает существенных изменений.

Анализ цитологического профиля сперматогенеза выявляет более выраженное (по сравнению с группой сравнения и контроля) уменьшение сперматогоний A_T и A_B в клеточной ассоциации VI типа, а также сперматогоний типа Б в клеточных ассоциациях I и II типов. По нашему мнению, полученные данные, с одной стороны, указывают на глубокие нарушения дифференцировки сперматогоний в период мейоза, с другой – свидетельствуют о стабилизации пула сперматогоний, связанного с активизацией их регенерационного потенциала, поскольку во всех клеточных ассоциациях (кроме VI) количество сперматогоний A_T и A_B достоверно не отличается от контрольных величин.

Анализ цитологического профиля обнаруживает более выраженные нарушения сперматогенеза на стадии роста первичных и вторичных сперматоцитов по сравнению с контролем, а также с аналогичными показателями группы лиц, погибших через 1-3 дня после черепно-мозговой травмы. Так уменьшено количество зиготенных сперматоцитов в клеточной ассоциации VI типа, а также пахитенных сперматоцитов: в клеточных ассоциациях I, II, III, IV и V типов.

Поскольку стадия пахитены самая длительная в сперматогенезе и предшествует фазе конденсации и укорочения хромосом в диплотене, полученные данные свидетельствуют о значительном сокращении этого типа сперматогенных клеток, несомненно, говорит о более глубоких деструктивных изменениях ЭС слоя. Необходимо отметить и тот факт, что более выраженные изменения обнаруживаются также и в процессе мейоза,

т.к. количество практически всех типов сперматогенных клеток, входящих в состав клеточной ассоциации VI типа, значительно редуцировано.

Анализ стадии формирования сперматид свидетельствует о том, что количество ранних сперматид типа C_A (клеточная ассоциация I типа), сперматид типов B_O и B_0 (клеточные ассоциации III и IV типов) значительно уменьшено, в то время, как показатель количества всех остальных типов сперматид, хотя и имеет тенденцию к снижению, однако, демонстрирует определенную стабильность. Это представляет особенный интерес, поскольку в некоторых исследованиях нарушения фазы формирования обнаруживают в виде увеличения количества ранних сперматид типа B_0 с удлинёнными, элонгированными ядрами (Пашкова Е.Ю., Калинин С.Ю. 2013). Количество поздних сперматид C_D уменьшается в клеточной ассоциации I типа, а количество сперматид C_C уменьшается в клеточной ассоциации VI типа. Это уменьшение сочетается также со снижением количества ранних сперматид типа C_A в клеточной ассоциации I типа, а также сперматид типа B_O (клеточная ассоциация III типа), а также B_0 (ассоциация IV типа).

В яичках через 6-9 суток после черепно-мозговой травмы определяется более выраженное, по сравнению с контролем, достоверное уменьшение фракции ИСТ (38%), ИЭ (52%), а также редукция капиллярной сети (68%), свидетельствующие о выраженных атрофических изменениях этих структурных компонентов.

Полученные данные свидетельствуют о более глубоких структурно-функциональных процессах дезорганизации ЭС, вызванных нарушением регуляции в системе гипофиз-гонады (McCabe, et al., 2016).

При анализе изменений яичек у лиц, погибших через 15 суток и более после черепно-мозговой травмы, снижение массы яичек достигает 45%, при этом происходит значительное снижение абсолютного объема структурных компонентов органа, белочной оболочки (31%), сети яичек (42%), извитых семенных канальцев (51%). Интересным с нашей точки зрения, является то, что при указанных снижениях объемов площадь поперечного сечения канальцев практически не отличается от показателей группы контроля, но, при этом, толщина стенки канальца увеличивается на 62%. В стенках канальцев определяются значительное утолщение и деформация извитых коллагеновых волокон. Вытянутые миоидные элементы в единичном количестве. Базальная мембрана канальцев утолщена, с множественными складками. Указанные изменения свидетельствуют о развивающемся перитубулярном склерозе.

У лиц, погибших через 15 суток и более после черепно-мозговой травмы, анализ цитологического профиля сперматогенеза демонстрирует резко выраженное уменьшение количества практически всех сперматогенных клеток на всех шести стадиях цикла сперматогенеза. Так, количество сперматогоний A_T в клеточных ассоциациях I, II, V и VI типов снижено в два раза (как по количественному значению, так и по отношению к sustentocytam), при

этом, количество сперматогоний A_B во всех шести типах ассоциаций снижено незначительно, либо имеет значения, близкие к показателям контрольной группы. Факт, указывающий на выраженные процессы торможения дифференцировки сперматогоний A_T в сперматогонии A_B .

Количество сперматогоний типа Б в клеточных ассоциациях I и II типов снижено более, чем в два раза, что свидетельствует о выраженных десквамативных и деструктивных процессах стадии размножения.

Значительные нарушения сперматогенеза обнаруживаются на стадии роста первичных и вторичных сперматоцитов. Отмечено достоверное снижение лептотенных сперматоцитов в клеточной ассоциации IV типа, а также зиготенных, диплотенных сперматоцитов и вторичных сперматоцитов в клеточной ассоциации VI типа, т.е. на фазе созревания. Значительные изменения претерпевает количество прелептотенных сперматоцитов (клеточная ассоциация III типа) и пахитенных сперматоцитов (клеточные ассоциации I, II, III, IV, V типов), где их количество, как абсолютное, так и относительно суспендоцитов снижено более чем в два раза.

Еще более существенные изменения наблюдаются на стадии формирования сперматид. Так, в I и II клеточной ассоциации количество поздних сперматид C_D снижено почти на 90%. Количество сперматид C_C в V и VI клеточных ассоциациях, снижено более чем в два раза. Указанное снижение сопровождается таким же значительным снижением количества ранних сперматид, сперматид C_A в клеточных ассоциациях I и II типа, а также сперматид B_O и B_0 в клеточных ассоциациях III и IV типов, где их снижение достигает 88%.

Таким образом, анализ цитологического профиля сперматогенеза свидетельствует о том, что на поздних сроках после черепно-мозговой травмы (15 суток и более) обнаруживаются выраженные нарушения количественного состава сперматогенных клеток на всех стадиях сперматогенеза (размножения, роста, созревания и формирования). При этом, наибольшие изменения обнаруживаются на стадии созревания и формирования сперматид во всех шести типах клеточных ассоциаций. В целом, выявленные изменения на поздних сроках после черепно-мозговой травмы демонстрируют картину, которую можно охарактеризовать, как «пестрая атрофия половых желез».

В яичках лиц, погибших через 15 суток и более после черепно-мозговой травмы, обнаруживается достоверное уменьшение фракции ИСТ, ИЭ, а также значительная редукция капиллярной сети, свидетельствующие о значительных атрофических изменениях этих структурных компонентов, причиной которых, наиболее вероятно, является гипофизарная недостаточность, несомненно, оказывающая существенное влияние на структурно-функциональную организацию ЭС слоя.

Иммуногистохимические методы исследования все шире используются с диагностической целью. В связи с этим, для диагностики нарушений сперматогенеза актуальным является изучение экспрессии различных ИГХ маркеров в достаточно сложной цитоархитектонике ЭС слоя человека.

В группе контроля в результате визуальной оценки определено, что степень экспрессии маркеров пролиферации, в частности PCNA, определяется в ядрах большинства сперматогоний, прелептотенных, лептотенных, зиготенных, пахитенных, диплотенных сперматоцитов, а также в части сперматоцитов второго порядка.

Экспрессия Ki-67 обнаруживается в сперматогониях всех трех типов: А_Т, А_Б, Б, а также в ядрах сперматоцитов первого и второго порядка.

РННЗ экспрессируется в делящихся сперматогониях, сперматоцитах второго порядка, что особенно отчетливо различимо на VI стадии цикла развития сперматогенных клеток.

В извитых семенных канальцах группы лиц, погибших через 1-3 суток после черепно-мозговой травмы, определяется достоверное уменьшение количества сперматогоний А_Т, А_Б и Б во всех типах клеточных ассоциаций (за исключением ассоциации I типа), что свидетельствует о существенных нарушениях фазы размножения. Эти изменения, демонстрирующие выраженное усиление процессов утраты части сперматогенной популяции, сопровождаются повышением экспрессии PCNA и Ki-67 в сперматогониях А_Т и Б. Интересным является тот факт, что количество А_Б в семенных канальцах анализируемой группы остается весьма постоянным во всех типах ассоциаций. Снижение числа первичных сперматоцитов, указывающее на начальные проявления нарушений фазы роста, незначительно и касается только Зиг_{СПТЦ}. Уменьшение количества фигур митотического деления, регистрируемое по экспрессии РННЗ в клеточной ассоциации 6 типа, указывает на нарушение фазы созревания. Нарушение фазы формирования, регистрируемое по уменьшению количества поздних сперматид С_Д и ранних С_А, отмечается только в клеточной ассоциации I типа.

В группе лиц, погибших через 6-9 суток после черепно-мозговой травмы, наблюдается достоверное уменьшение числа сперматогоний Б, указывающее на нарушение фазы размножения. В сперматогониях этого типа также повышена экспрессия PCNA и Ki-67. Число сперматогоний А_Т и А_Б хотя и обнаруживают некоторую тенденцию к снижению, однако достоверно не отличается от группы сравнения и контроля. Более выраженные нарушения наблюдаются в количестве первичных сперматоцитов. Так, достоверно уменьшено число Пах_{СПТЦ} в клеточных ассоциациях I, II, III и IV типа, что свидетельствует о более выраженных нарушениях фазы роста. Достоверно уменьшено количество Дипл_{СПТЦ}. Наряду с уменьшением фигур митотического деления, выявляемых по экспрессии РННЗ, это указывает на нарушение фазы созревания, более выраженного по сравнению с группой контроля и группой лиц, погибших через 1-3 суток после черепно-мозговой травмы. Нарушения фазы формирования демонстрируют ранние сперматиды С_А, количество которых уменьшено по сравнению с контрольной группой.

В группе лиц, погибших через 15 и более суток после черепно-мозговой травмы, в типичных дифференцированных клеточных ассоциациях обнаруживалось увеличение количества положительно окрашенных ядер

сперматогоний A_T в ассоциациях I, II, V и VI типов. А также сперматогоний Б в ассоциациях I и II типов. Положительное окрашивание с антителами к PCNA наблюдалось в первичных сперматоцитах: Прел_{СППЦ}, Лепт_{СППЦ}, Пах-СППЦ и вторичных диплотенных сперматоцитах. PNH3 экспрессируется в делящихся сперматогониях (преимущественно A_T), а также в немногочисленных фигурах митотического деления в клеточной ассоциации б типа.

В недифференцированных клеточных ассоциациях сохранившиеся сперматогенные клетки демонстрировали увеличение положительно окрашенных с антителами к PCNA и Ki-67 клеток. При этом, в сохранившемся пласте сперматогоний положительно окрашенные сперматогонии A_T и A_B располагаются на базальной мембране канальцев, плотно прилегая друг к другу, образуя цепочечные структуры, которые как бы заполняют образовавшиеся зоны «выпадения».

Таким образом, использование маркеров пролиферативной активности (PCNA, Ki-67, PNH3) позволяет более точно выделить фазы клеточного цикла (G1, S, G2), оценить пул клеток в M фазе (PNH3), популяцию резервных сперматогоний.

Характерным иммуногистохимическим признаком сустентоцитов является реакция с AR. Эта реакция ядерная и обнаруживается в ядрах всех сустентоцитов, однако, в некоторых клеточных ассоциациях (I и II типа) интенсивность окрашивания ядер сустентоцитов постепенно возрастает, в III типе клеточной ассоциации она наиболее выражена и постепенно уменьшается на последних этапах сперматогенеза (IV-VI тип ассоциации).

Андрогены, такие, как тестостерон, представляют собой стероидные гормоны, необходимые для нормального мужского репродуктивного развития и функции. Андрогены оказывают свое действие через андрогенный рецептор (AR), а его сигнализация в яичке имеет важное значение для сперматогенеза. AR не экспрессируется в развивающейся линии половых клеток, поэтому считается, что он оказывает свое действие через сустентоциты и перитубулярные миоидные элементы (Majzoub, Sabanegh, 2016).

Наши исследования показали, что в контрольной группе AR выявляются в сустентоцитах, перитубулярных клетках и в ИЭ, но не в сперматогенных клетках. При этом, если в контрольной группе отмечается некоторая неравномерность интенсивности ИГХ-реакции, то у лиц, погибших через 1-3 суток после черепно-мозговой травмы, интенсивность реакции в ядрах равномерно проявляется во всех типах клеточных ассоциаций. Через 6-9 суток после черепно-мозговой травмы отмечается некоторое уменьшение интенсивности реакции AR в недифференцированных клеточных ассоциациях. Через 15 суток и более после черепно-мозговой травмы отмечается разнонаправленная интенсивность реакции: наименьшая степень реакции с антителами к AR определяется в канальцах с недифференцированными (не полными) клеточными ассоциациями и очаговым синдромом «только клетки Сертоли», где она в некоторых ядрах сустентоцитов отсутствует, в то время, как в некоторых подобных канальцах выражена значительно.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ИГХ реакция на ингибин в цитоплазме sustentocитов контрольной группы выражена равномерно, не зависит от типа клеточной ассоциации и также обнаруживается в цитоплазме ИЭ. Через 1-3 дня после черепно-мозговой травмы наблюдается некоторое усиление ИГХ-реакции в цитоплазме sustentocитов. Через 6-9 суток после черепно-мозговой травмы в цитоплазме sustentocитов недифференцированных клеточных ассоциаций она существенно повышена, так же, как и в цитоплазме ИЭ по периферии подобных канальцев. Наибольшая экспрессия ингибина обнаруживается в цитоплазме sustentocитов с очаговым синдромом «только клетки Сертоли» в более поздних периодах течения черепно-мозговой травмы (15 суток и более). Таким образом, по мере уменьшения количества сперматогенных клеток экспрессия ингибина нарастает.

При исследовании экспрессии CD117, в группе лиц, погибших через 1-3 суток после черепно-мозговой травмы, отмечается умеренное увеличение количества с положительным мембранным окрашиванием сперматогоний A_T, A_B в ЭС слое половых желез. Также наблюдается увеличение экспрессии CD117+ клеточных элементов в интерстиции. В группе лиц, погибших через 6-9 суток после черепно-мозговой травмы, отмечалось повышение количества позитивных клеток в ЭС слое. При этом, в дифференцированных клеточных ассоциациях, особенно в составе клеточных ассоциаций I и II, CD117+ ,клеточные элементы располагались в виде пар или коротких цепочек по базальной мембране, контактируя друг с другом. В группе лиц, погибших через 15 суток и более после черепно-мозговой травмы, экспрессия CD117 в недифференцированных клеточных ассоциациях была выражена интенсивно в сперматогониях A_T, A_B, а также в сперматогониях, изолированно расположенных, имеющих удлиненные ядра. В интерстиции яичек в отдаленные сроки после черепно-мозговой травмы отмечалась гиперплазия CD117+ клеточных элементов, имеющая очаговый характер. Таким образом, возможно, реализуется постатрофическая регенерация популяции сперматогенных клеток после их повреждения.

При анализе взаимосвязи длительности течения черепно-мозговой травмы с массой яичек обнаруживается умеренная отрицательная корреляционная связь (табл. 2), свидетельствующая о том, что с увеличением сроков длительности течения черепно-мозговой травмы, масса яичек прогрессивно уменьшается. Уменьшение массы яичек сопровождается уменьшением абсолютного объема основных структурных компонентов, составляющих орган. При этом, наиболее значительные изменения претерпевает параметр объемной доли канальцев и сети половой железы (табл. 2). Менее существенные изменения претерпевает площадь поперечного сечения канальцев.

Особый интерес представляет анализ взаимосвязи длительности течения черепно-мозговой травмы и состояния тубулярного аппарата половых желез, в первую очередь, количеством и соотношением того или иного типа сперматогенных клеток. Проведенный корреляционный анализ показывает наличие прямолинейной отрицательной корреляционной связи сильной степени выра-

женности между количеством сперматид типа B_0 и B_0 , а также значительной степени выраженности между поздними сперматидами C_C и C_D и ранними сперматидами типа C_A .

Факты, несомненно, свидетельствующие о том, что наибольшие изменения в ЭСС половых желез в остром периоде черепно-мозговой травмы наблюдаются в фазе формирования.

Наряду с этим значительная степень выраженности отрицательной корреляционной связи обнаруживается между количеством диплотенных сперматоцитов, вторичных сперматоцитов и фигур митотического деления. Данные указывают на то, что значительно выраженные изменения в остром периоде черепно-мозговой травмы наблюдаются в наиболее значимой фазе развития сперматогенных клеток – мейозе.

Особую значимость имеют также полученные данные взаимосвязи длительности течения черепно-мозговой травмы и количества сперматоцитов I порядка. Проведенный корреляционный анализ также демонстрирует наличие прямолинейной отрицательной корреляционной связи сильной степени выраженности с $Прел_{СППЦ}$, $Лепт_{СППЦ}$, $Зиг_{СППЦ}$ сперматоцитами и значительную степень с $Пах_{СППЦ}$.

Полученные данные доказывают, что период роста первичных сперматоцитов в остром периоде черепно-мозговой травмы также существенно нарушен на всех этапах дифференцировки и особенно сильно страдает в период пахитены.

Данные, представляющие особый интерес, были получены при анализе взаимосвязи длительности течения черепно-мозговой травмы и количеством сперматогоний. Проведенный корреляционный анализ показывает наличие прямолинейной отрицательной корреляционной связи умеренной степени выраженности между количеством сперматогоний A_T и слабой степени выраженности с сперматогониями типа A_B и B .

Эти данные, с одной стороны, свидетельствуют о наибольшей устойчивости и стабильности периода размножения ЭСС половых желез. А с другой стороны, указывают на мобилизацию компенсаторно-приспособительных реакций клеток сперматогониальной дифференцировки, направленных на восстановление и поддержание постоянства клеточного состава ЭСС половых желез. Вместе с этим, определяется также умеренная положительная корреляционная связь между толщиной стенки извитых семенных канальцев и длительностью течения черепно-мозговой травмы (табл. 2), которая выявляет зависимость степени выраженности перитубулярного склероза от длительности переживания после черепно-мозговой травмы.

При исследовании взаимосвязи длительности течения черепно-мозговой травмы и абсолютного объема ИСТ, между этими параметрами выявлена умеренная корреляционная связь (табл. 2), свидетельствующая о том, что с увеличением сроков длительности течения черепно-мозговой травмы в строме яичек нарастают процессы интерстициального склероза. При этом, в значительной степени процессы склероза связаны с редукцией капиллярного русла

стромы яичек, т.к. между длительностью течения черепно-мозговой травмы и абсолютным объемом ИСТ обнаруживается умеренная корреляционная связь (табл. 2).

При анализе взаимосвязи абсолютного объема ИЭ с длительностью течения черепно-мозговой травмы, определяется сильная степень корреляционной связи (табл. 2), которая свидетельствует о том, что с увеличением сроков длительности течения черепно-мозговой травмы абсолютный объем ИЭ уменьшается. Это факт, подтверждающий явления атрофии эндокринных структур.

Таблица 2 – Корреляционная зависимость длительности течения ЧМТ с основными морфометрическими показателями половых желез

Морфометрические параметры	r	± m _r	P			
Масса половых желез	- 0,5	0,24	< 0,01			
Абсолютный объем белочной оболочки	0,32	0,27	< 0,01			
Абсолютный объем сети семенника	- 0,55	0,24	< 0,01			
Абсолютный объем ИСТ	- 0,53	0,24	< 0,01			
Абсолютный объем канальцев	- 0,54	0,24	< 0,01			
Площадь поперечного сечения канальцев	- 0,4	0,28	< 0,01			
Толщина стенки канальца	0,57	0,25	< 0,01			
Абсолютный объем эндокриноцитов	- 0,7	0,23	< 0,01			
Абсолютный объем капилляров	- 0,61	0,25	< 0,01			
Клетки сперматогенеза	Количество			Соотношение		
	r	± m _r	P	r	± m _r	P
Сустентоциты	0,55	0,26	< 0,01	-	-	-
Сперматогонии А _T	-0,15	0,31	< 0,05	-0,25	0,32	< 0,05
Сперматогонии А _Б	- 0,56	0,26	< 0,01	- 0,66	0,24	< 0,01
Сперматогонии типа Б	- 0,44	0,28	< 0,01	- 0,62	0,25	< 0,01
Прелептотенные сперматоциты	- 0,75	0,21	< 0,01	- 0,77	0,2	< 0,001
Лептотенные сперматоциты	- 0,65	0,24	< 0,01	- 0,71	0,22	< 0,01
Зиготенные сперматоциты	- 0,65	0,24	< 0,01	- 0,67	0,24	< 0,01
Пахитенные сперматоциты	- 0,87	0,16	< 0,001	- 0,9	0,14	< 0,001
Диплотенные сперматоциты	- 0,63	0,25	< 0,01	- 0,68	0,23	< 0,01
Сперматоциты II порядка	- 0,53	0,27	< 0,01	- 0,54	0,27	< 0,01
Митозы	- 0,63	0,25	< 0,01	- 0,61	0,25	< 0,01
Ранние сперматиды типа А	- 0,62	0,25	< 0,01	- 0,62	0,25	< 0,01
Сперматиды типа Б ₀	- 0,86	0,16	< 0,001	- 0,87	0,15	< 0,001
Сперматиды типа Б ₀	- 0,81	0,19	< 0,001	- 0,82	0,18	< 0,001
Сперматиды типа С	- 0,61	0,25	< 0,01	- 0,69	0,23	< 0,01
Поздние Сперматиды С _д	- 0,64	0,25	< 0,01	- 0,67	0,24	< 0,01

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обнаруженные нами качественные и количественные морфологические изменения в яичках в различные сроки после черепно-мозговой травмы, позволяют прийти к заключению, что в яичках развиваются несвойственные возрасту процессы склероза интерстициальной соединительной ткани, а также редуکتивные изменения микроциркуляторного русла. Наряду с этим черепно-мозговая травма, согласно литературным данным, ве-

дет к нарушению центральной регуляции (травматическое повреждение гипофиза), что проявляется атрофией интерстициальных эндокриноцитов, опосредованно через сустентоциты влияет на сперматогенез. Постепенное уменьшение всех форм сперматогенных клеток вызывает секреторную недостаточность, морфологическим проявлением которой, является отсутствие в части семенных канальцев дифференцированных форм сперматид.

Длительность течения черепно-мозговой травмы связана преимущественно прямолинейной отрицательной корреляционной связью с морфометрическими показателями, характеризующими гистоструктуру яичек, и оказывает существенное влияние на соединительно-тканый остов, тубулярный аппарата, эндокринные структуры и компоненты микроциркуляторного русла.

Взаимообусловленность характера изменения интерстициальной соединительной ткани, интерстициальных эндокриноцитов, сустентоцитов и развивающихся сперматогенных клеток, позволяет сделать заключение о том, что генеративные, поддерживающие и эндокринные структуры яичек, находясь в строгом пространственном соответствии выступают как единая морфо-функциональная система, нормальное функционирование которой в остром периоде черепно-мозговой травмы резко нарушено, вплоть до состояния «пестрой атрофии».

ВЫВОДЫ

1. В остром периоде черепно-мозговой травмы развиваются структурные изменения в яичках, затрагивающие все их составные части: канальцевый аппарат, строму, эндокринные структуры. Наибольшие изменения наблюдаются в эпителио-сперматогенном слое извитых семенных канальцев, изменения которого прямо пропорциональны длительности течения черепно-мозговой травмы.

2. Морфологическими показателями повреждения эпителио-сперматогенного слоя в остром периоде черепно-мозговой травмы являются: уменьшение числа сперматогенных клеток (вплоть до их полного исчезновения из семенных канальцев), увеличение толщины стенки канальцев (на 42%) за счет усиления перитубулярного склероза.

3. Начальные проявления нарушения сперматогенеза в остром периоде черепно-мозговой травмы выявлены в фазе формирования, в виде структурных и количественных изменений сперматид. Параллельно развиваются склерозирование стромы половых желез, редукция капиллярного русла и атрофические изменения интерстициальных эндокриноцитов.

4. Деструктивные изменения эпителио-сперматогенного слоя ведут к активизации пролиферативных процессов в сохранившихся сперматогониях, регистрируемых при помощи антител к Ki-67 и PhosphohistoneH3. Интенсивность реакции с антителами к рецепторам андрогенов в ядрах сустентоцитов по мере разрушения эпителио-сперматогенного слоя, закономерно снижается; экспрессия ингибина в цитоплазме сустентоцитов нарастает, достигая максимума в канальцах с синдромом «только клетки Сертоли». На поздних сроках,

после черепно-мозговой травмы наблюдается усиление мембранной экспрессии CD117 в сперматогониях, что является отражением усиления пролиферативной активности и дифференцировки этих клеточных элементов.

5. С длительностью посттравматического периода имеют наибольшую отрицательную корреляцию нарушения фазы созревания (зиготенный r : -0,65, диплотенный r : -0,65 стадии мейоза, количество фигур митотического деления r : -0,63), а также фазы роста (прелептотенная r : -0,75, лептотенная r : -0,65 и пахитенная r : -0,87 фазы роста первичных сперматоцитов). Относительной резистентностью к повреждению в фазе размножения обладают сперматогонии типа A_T , что может явиться основой перспективы коррекции обнаруженных изменений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Федотов А.В., Астраханцев А.Ф. Морфологические изменения мужских половых желез при черепно-мозговой травме / А.В. Федотов, А.Ф. Астраханцев // Судебно-медицинская экспертиза. – 2017.- Т.60,№2.- С.18-20.**
- 2. Астраханцев А.Ф., Федотов А.В., Мазурова М.П. Экспрессия рецептора CD117 в половых железах мужчин при черепно-мозговой травме / А.Ф. Астраханцев, А.В. Федотов, М.П. Мазурова // Гены & Клетки. - 2018.- Т.13, №1.- С.70-74.**
- 3. Федотов А.В., Астраханцев А.Ф., Крупнов Н.М., Мазурова М.П. Морфогенез изменений эпителио-сперматогенного слоя мужских половых желез после тяжелой черепно-мозговой травмы / А.В. Федотов, А.Ф. Астраханцев, Н.М. Крупнов, М.П. Мазурова // Клин. эксп. морфология. 2020;9(2):52–60. DOI:10.31088/СЕМ2020.09.02.52-60 .**
4. Крупнов Н.М., Федотов А.В. Морфологическая активность сперматогенеза при черепно-мозговой травме / Н.М. Крупнов, А.В. Федотов // Сборник научных трудов Всероссийской конференции с международным участием «Современные подходы в клинко-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека». - Санкт-Петербург, 2013.
5. Крупнов Н.М., Федотов А.В., Буруков Г.А. Морфологические особенности сперматогенеза при черепно-мозговой травме / Н.М. Крупнов, А.В. Федотов, Г.А. Буруков // Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов. – Белгород, 2013.
6. Крупнов Н.М., Федотов А.В. Динамика морфологических изменений эпителиосперматогенного слоя мужских половых желез при черепно-мозговой травме / Н.М. Крупнов, А.В. Федотов // Материалы Всероссийской конференции молодых специалистов. «Актуальные вопросы фундаментальной, экспериментальной и клинической морфологии». – Рязань, 2017.
7. Федотов А.В., Крупнов Н.М., Мазурова М.П. [и др.] Морфологические изменения мужских половых желез в различные сроки после черепно-мозговой травмы / А.В. Федотов, Н.М. Крупнов, М.П. Мазурова [и др.] // Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов. – Челябинск, 2017. – С. 339.
8. Патент № 2665162 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/483 (2006.01), A61B 5/00 (2006.01) Способ диагностики нарушения сперматогенеза путем определения цитологического профиля: № 2017123419: заявл. 03.07. 2017: опубл. 28.08.2018 / Астраханцев А.Ф., Мазурова М.П., Федотов А.В., Папков В.Г. – Бюл. 25. – Текст: непосредственный.