

## Ксенотрансплантация яичка

А. А. КУШНАРЕВ

Днепропетровский медицинский институт народной медицины

В настоящее время в европейских странах наблюдается снижение рождаемости населения, что связано с большим количеством бесплодных браков, причиной которых почти в половине случаев является нарушение фертильности мужчин. Сегодня общее количество бесплодных браков в Украине составляет 15-20% и ожидается снижение рождаемости до 33,6% (в загрязненных радионуклидами областях страны до 47%) [14]. Мужская половая система является наиболее восприимчивой к стрессам, к действию химических и физических негативных факторов внешней среды, особенно к действию ионизирующего излучения, что приводит к дискорреляционным нарушениям в системе гипоталамус-гипофиз-половые железы и, как следствие, к снижению андрогенной функции яичек и андрогенной насыщенности организма, угнетению сперматогенеза и бесплодию [1, 8]. Проблема восполнения гормонального дефицита остается до конца нерешенной. Гормональная терапия, проводимая при андрогенной недостаточности, зачастую оказывается неэффективной [5, 6, 7, 21]. У больных гипогонадизмом при приеме гормональных препаратов зачастую наступает привыкание к андрогенным препаратам, требуемые дозировки увеличиваются, а эффективность снижается. Кроме этого, у некоторых больных отмечается невосприимчивость к экзогенно вводимым гормональным препаратам, что делает безуспешной заместительную терапию [1, 19].

Успехи трансплантологии позволяют с принципиально новых позиций подойти к лечению гипогонадизма и восполнения андрогенного дефицита, а именно компенсировать дефицит гормонов не экзогенным их введением, а трансплантацией мужской половой железы или трансплантацией ее культур клеток и тканей [2, 3, 5-7, 14]. Также, в литературе описан и метод свободной трансплантации семенника, взятого у неполовозрелого донора [4, 9, 10, 11, 15-17, 20].

Цель работы – разработка оптимального способа трансплантации яичка.

### Материалы и методы

Для исследования послужили донорские яички (семенники) 20 беспородных неполовозрелых

*Адрес для корреспонденции:* Кушнарев А.А., Днепропетровский медицинский институт народной медицины, ул. Севастопольская, 17, Днепропетровск 49005; тел.: +38 (0562) 46-04-22, e-mail: alex\_kushnarev@ukr.net

мышей в возрасте 7 суток, трансплантированные в яички реципиентов. Реципиентами послужили 30 взрослых белых крыс-самцов линии Wistar. Трансплантант помещался под белочную оболочку яичка реципиента согласно методике [13]. Всех животных после трансплантации выводили из эксперимента на 14, 30, и 90 сутки наблюдения. Для световой и электронной микроскопии ткань яичка фиксировали и заливали в парафин и эпоксидные смолы. Производилось окрашивание гематоксилин-эозином, толуидиновым синим; свежемороженые срезы окрашивались суданом III и ставилась реакция на щелочную фосфатазу.

Результаты и их обсуждение. Эффективность проведенной трансплантации яичка наблюдалась в 17 случаях из 20 операций. Неудачу в остальных 3 случаях, когда наблюдался склероз трансплантата и замещение его соединительной тканью, мы связываем с техническими погрешностями операции.

На 14 сутки наблюдения семенные канальцы и кровеносные сосуды сохранялись только по периферии трансплантата возле его белочной оболочки, эпителий сохранившихся семенных канальцев был представлен суспендоцитами и сперматогониями. Центральная часть трансплантированного яичка характеризовалась запустением и отсутствием сосудов.

На 30-60 сутки наблюдения между белочными оболочками донорского и трансплантированного яичек отмечалось появление капилляров, что свидетельствовало о наличии регенеративных процессов и ревазуляризации трансплантата. Одновременно наблюдался ангиогенез и в строме самого трансплантата с образованием новых капилляров. По нашему мнению, ревазуляризация трансплантированного яичка происходит за счет прорастания сохраненных сосудов белочной оболочки донорского яичка в белочную оболочку яичка реципиента, что также согласуется с данными некоторых авторов [23]. В паренхиме трансплантата отмечалась дифференцировка извитых семенных канальцев, наблюдался сперматогенез на разных стадиях, в части семенных канальцев уже присутствовали сперматозоиды. Наряду с этим, по периферии, возле белочной оболочки трансплантата наблюдались и новообразованные единичные незрелые семенные канальцы, эпителий которых состоял только из клеток Сертоли и гоноцитов. Согласно данных

некоторых зарубежных авторов [18], образование незрелых эмбриональных семенных канальцев у млекопитающих и регенеративные процессы в семеннике происходят за счет эмбриональных семенных канальцев, образующихся путем инволюции зрелых дифференцированных семенных канальцев. В ряде других работ указывается на то, что процессы образования эмбриональных семенных канальцев происходят за счет реактивных изменений и пролиферации эпителия *rete testis* и, как следствие, в результате образования и почкования из него незрелых семенных канальцев эмбрионального типа [12]. В наших наблюдениях мы не отмечали пролиферации эпителия *rete testis*. Возможно, согласно данным [22], в новообразовании незрелых семенных канальцев трансплантата непосредственное участие принимает белочная оболочка трансплантированного яичка.

На 90 сутки наблюдения отмечалось приживание и дифференцировка трансплантата с образованием в большей части извитых семенных канальцев зрелых сперматозоидов. Реакция отторжения трансплантата отсутствовала.

Мы считаем, что свободную ксенотрансплантацию неполовозрелого яичка можно рассматривать как один из методов, способствующий преодолению реакции тканевой несовместимости и отторжения трансплантата. Это обусловлено тем, что в извитых семенных канальцах неполовозрелого яичка отсутствуют сперматоциты первого порядка и дифференцированные половые клетки, являющиеся антигенными как для собственного организма, так и для организма реципиента и вызывающие последующую реакцию отторжения трансплантата. Выполнение ксенотрансплантации в ортотопическом положении предусматривает поддержание оптимальной температуры и васкуляризацию пересаженного яичка. В результате этого достигается восстановление и сохранение гематотестикулярного барьера трансплантата и его защита от воздействия иммунокомпетентных клеток реципиента.

### Выводы

Данные настоящего исследования позволяют сделать выводы о высокой эффективности способа ксенотрансплантации неполовозрелого яичка. Данный способ, с использованием семенников новорожденных поросят в качестве донорского материала, может быть применен для лечения больных гипогонадизмом. Использование банка криоконсервированных ксенотрансплантантов семенников новорожденных поросят, как донорского материала, поможет решить проблему дефицита донорских органов и свести к минимуму технические и юридические трудности, возникаю-

щие при использовании в качестве донорского органа яичка человека.

### Литература

1. Бондаренко В.О., Демченко О.М., Бурма Т.Ю., Скорняков Е.И. Гипоандрогенемія та чоловіча неплідність // Сексологія і андрологія.– 2000.– Вып. 5.– С.112-114.
2. Бондаренко Т.П., Абу-Жаяб С., Божок Г.А., и др. Коррекция гормонального статуса у кастрированных и с экспериментальным гипогонадизмом крыс путем алло- и ксенотрансплантации органотипических культур // Проблемы экології та медицини.– 2003.– Т. 7, №1-2.– С.3-7.
3. Грищенко В.И., Паращук Ю.С., Дахно Ф.В., Юрченко Г.Г. Криобиология и проблема бесплодия.– Киев: Наук. думка.– 1990.– 136 с.
4. Карлухин В.Т. Экспериментальная имплантация яичка // Вопр. урологии.– Запорожье, 1964. – С.57-60.
5. Курпатовский И.Д., Горбатюк Д.Л. Хирургическая коррекция эндокринной импотенции // Анатомио-экспериментальные аспекты. – М.: Университет дружбы народов.– 1986. – С. 170.
6. Курпатовский И.Д., Дендеберов Е.С. Разработка методики субкапсулярной интратестикулярной пересадки гипофиза // Проблемы репродукции.– 2000.– №5.– С. 75-77.
7. Курпатовский И.Д. Поддержание гормонального гомеостаза сочетанной и изолированной аллотрансплантацией, или возможность сочетанных эндокринных пересадок по принципу "три в одном" // Тез. докл. Второго Российского конгр. по патофизиологии "Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы".– М., 2000.– С. 317-318.
8. Клінічна сексологія і андрологія / За ред. О.Ф. Возіанова, І.І. Горпинченко.– Київ: Здоров'я, 1996.– 536 с.
9. Нехвядович В.З. Сравнительная оценка результатов гомотрансплантации яичек // Трансплантация органов и тканей.– Горький, 1970. – С.176-177.
10. Петросьян Ж.Л. Морфофункциональный анализ аллотрансплантированных семенников собак и крыс разного возраста: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.– М., 1978.– 21 с.
11. Райцина С.С., Казакова И.С. Значение возрастных изменений и изменений, возникающих под влиянием синэстрола в семеннике крыс, для его приживания при гомотрансплантации // Материалы докл. 3-й Всесоюз. конф. по пересадке тканей и органов.– Ереван, 1963.– С. 428-430.
12. Райцина С.С. Сперматогенез и структурные основы его регуляции.– М.: Медицина, 1985.– 254 с.
13. Пат. 56412 А України, МПК А61В17/00 №2002032248. Спосіб трансплантації яєчка / Е.Г. Топка, О.А. Кушнар'ов, Заявл. 21.03.2002; Опубл. 15.05.2003. Бюл.№5.– С. 2.
14. Трансплантація культур клітин і тканин сім'яників при гіпогонадизмі / І.С. Турчин, М.Д. Тронько, І.В. Комісаренко та ін.– Київ: "Медекол" МНІЦ БІО-ЕКОС, 1999.– 25 с.
15. Bressler R., Ross M.H. Differentiaion of peritubular myoid cells of the testis. Effects of intratesticular implantation of newborn mouse testis into normal and hypophisecto-mized adults // Biol. Reprod.–1972.–Vol. 6, N1.– P. 148-159.
16. Brooks J.R., Hill G.H., deScoville A. et al. A study of the survival and function of homografted thyroid tissue in membrane filter chambers in the rat // Endocrinology.– 1960.– Vol. 66.– P. 392-402.
17. Buck A.C. Differentiation of first- and second set grafts of neonatal testis, ovary, intestine and spleen implanted beneath the kidney capsule of adult albino rat hosts // Amer. J. Anat.– 1963. – Vol. 113, N2.– P. 189-213.

18. *Clegg E.J.* Studies on artificial cryptorchidism: Degenerative and regenerative changes in the germinal epithelium of the rat testis // *J. Endocrinol.*— 1963.— Vol. 227.— P. 241-251.
19. *Kitahara S., Yoshida K., Ishizaka K. et al.* Secondary treatment failure without anti-human choriogonic gonadotropin antibody in patient with Kallmann syndrome // *Int. J. Urol.*— 1998.— Vol. 5, N4. — P. 398-400.
20. *Larkin J.H.* Differentiation of first and second-set grafts of embryonic, neonatal and adult testis implanted beneath the kidneycapsule of adult rat hosts // *Amer. J. Anat.*— 1960.— Vol. 106.— P. 73-82.
21. *Parker S., Armitage M.* Experience with transdermal testosterone replacement therapy for hypogonadal men // *Clin. Endocrinol. Oxf.*— 1999.— N1. — P. 57-62.
22. *Vrzgulova M.* Regeneration of the seminiferous tubules after curretage of the testicular parenchyme in young rams // *Gegenbaurs Morphol. Jahrb.*—1982.— Vol.128, N1.— P. 68-77.
23. *Zahor Z., Povysil C.* Cadmium necrosis in transplanted tesicles as evidence for persistence of original vessels in the graft // *Amer. J. Pathol.*—1979.— Vol. 97.— P. 223-234.