

ВЛИЯНИЕ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ

¹ФГУ Научно-исследовательский институт вирусологии им. Д. И. Ивановского (дир. — акад. РАМН Д. К. Львов) Минздравсоцразвития РФ, ²кафедра урологии (зав. — проф. Д. Ю. Пушкар) МГМСУ, ³ФМБЦ им. А. И. Бурназяна (ген. дир. — проф. К. В. Котенко) ФМБА, ⁴Медико-генетический научный центр (дир. — акад. РАМН Е. К. Гинтер) РАМН

Автор для связи: В. А. Науменко — науч. сотр., канд. мед. наук: e-mail: virol8@mail.ru

Инфекционные заболевания органов полового тракта занимают одно из первых мест в структуре причин мужского бесплодия. Присутствие вируса простого герпеса (ВПГ) в эякуляте описано в мировой литературе, однако сведений о воздействии вируса на репродуктивное здоровье мужчин недостаточно. Цель настоящей работы заключалась в изучении влияния ВПГ на сперматогенез. ВПГ выявляли быстрым культуральным методом в эякуляте 268 пациентов с бесплодием и 47 практически здоровых мужчин. В инфицированных образцах при спермиологическом анализе выявлено снижение доли подвижных сперматозоидов (21 млн/мл против 40 млн/мл, $p = 0,0001$) и относительного количества морфологически нормальных форм гамет (13% против 19%, $p = 0,002$) по сравнению с образцами, в которых ВПГ не обнаружен. С помощью количественного кариологического метода показано, что у мужчин, в эякуляте которых обнаружен ВПГ, по сравнению с контролем увеличено число дегенерирующих половых клеток, а при высоком содержании вируса (более 10 вирусных частиц в 1 мл) снижено количество сперматид и сперматоцитов I порядка на стадии дипломоты. Для более детального изучения патогенетических механизмов воздействия ВПГ на сперматогенез была получена органный культура яичка. При заражении эксплантов яичка зафиксировано снижение количества сперматогониев, сперматоцитов и сперматид на 2-й неделе культивирования. Полученные результаты раскрывают некоторые патогенетические механизмы, которые могут лежать в основе нарушения фертильности у мужчин при ВПГ-инфекции: гаметотоксический эффект вируса, приводящий к снижению численности популяции сперматогониев, сперматоцитов и сперматид; нарушения подвижности и морфологических характеристик сперматозоидов под воздействием ВПГ, сопровождающиеся снижением качества спермы. Выяснение механизмов влияния ВПГ на сперматогенез открывает перспективу применения противовирусных препаратов в комплексной терапии мужского бесплодия.

Ключевые слова: мужское бесплодие, сперматогенез, вирус простого герпеса, органный культура яичка

Введение. Инфекционные заболевания органов полового тракта занимают одно из первых мест в структуре причин мужского бесплодия. В настоящее время не вызывает сомнения этиологическая роль вируса паротита и ВИЧ в развитии бесплодия у мужчин. Обсуждается также влияние аденовируса, вируса папилломы человека на качество спермы [1]. Несмотря на большое число работ, посвященных изучению роли вируса простого герпеса (ВПГ) в этиологии мужского бесплодия, среди исследователей нет единого мнения по этому вопросу.

Косвенным критерием оценки вклада ВПГ в этиологию мужского бесплодия является сравнительный анализ частоты выявления вируса в эякуляте пациентов, страдающих бесплодием, здоровых мужчин. Ранее нами было показано, что в популяции российских мужчин инфекционно-активный ВПГ выявляется чаще у пациентов с бесплодием, чем у доноров спермы, как в цельном эякуляте (31% против 17%), так и во фракции активно подвижных сперматозоидов (30% против 8%) [2]. Представленные результаты согласуются с данными зарубежных исследователей. N. Vogaи соавт. [3] выявили ДНК ВПГ в 24% образцов эякулята мужчин с бесплодием, но не обнаружили вирусной ДНК в контрольной группе. Использование ДНК-гибридизации *in situ* позволило D. Kotronias и соавт. [4] выявить ДНК ВПГ в сперматозоидах у 46% мужчин с проблемами фертильности, что оказалось в 3 раза чаще, чем у здоровых мужчин. Вместе с тем другие исследователи указывают на отсутствие различий в частоте встречаемости ВПГ в эякуляте фертильных и бесплодных мужчин.

Исследований, посвященных патогенетическим

механизмам влияния ВПГ на сперматогенез, недостаточно. Большинство работ, направленных на решение указанной проблемы, связано с изучением воздействия вируса на показатели качества спермы: концентрацию сперматозоидов, их подвижность и морфологические характеристики. Результаты данных исследований крайне противоречивы, что связано с высокой вариабельностью самих показателей спермограммы. Кроме того, спермиологический анализ предполагает изучение зрелых гамет, поэтому он неинформативен для оценки влияния вируса на ранних стадиях сперматогенеза.

До 80-х годов прошлого века для изучения сперматогенеза исследовали гистологические срезы или отпечатки, приготовленные из биопсийного материала яичек. Однако было показано, что данная процедура может привести к развитию аутоиммунных процессов. Неинвазивный метод количественного кариологического исследования, разработанный Л. Ф. Курило [5, 6], позволяет оценить процессы, происходящие в клетках сперматогенного эпителия семенных канальцев, по стадиям дифференцировки гамет в эякуляте. Для детального изучения влияния ВПГ на сперматогенез в настоящей работе была разработана экспериментальная модель ВПГ-инфекции в органный культуре яичка. Это позволило выявить клетки сперматогенеза, чувствительные к ВПГ, и впервые описать нарушения, происходящие под действием вируса в процессе созревания и дифференцировки мужских гамет.

Материалы и методы. Обследовали 315 мужчин, в том числе 268 пациентов с бесплодием и 47 практически здоровых мужчин, проходивших обследо-

вание по программе доноров спермы. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие в письменной форме.

Спермиологическое исследование эякулята проводили согласно Руководству ВОЗ [7]. Оценивали основные параметры спермограммы: концентрацию и степень подвижности сперматозоидов, количество морфологически нормальных форм.

В работе использовали референс-штамм F ВПГ-1, полученный из Государственной коллекции вирусов при ФГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Минздравсоцразвития России. Для пассирования и титрования ВПГ использовали перевиваемую культуру клеток Vero.

Быстрый культуральный метод (БКМ). Для выявления инфекционно-активного ВПГ исследуемый материал вносили в культуру клеток, инкубировали в течение 1 ч при температуре 37°C в атмосфере 5% CO₂. После двукратной отмывки добавляли поддерживающую среду и культивировали в течение 24 ч. Клетки фиксировали и на цитологических препаратах проводили идентификацию белков ВПГ с помощью моноклональных антител.

Количественное кариологическое исследование проводили, используя эякулят от 114 мужчин с нарушением фертильности, в том числе от 89 с маркерами ВПГ в эякуляте, и 24 неинфицированных пациентов, как описано ранее [5]. Для этого эякулят обрабатывали гипотоническим раствором, после центрифугирования фиксировали в свежеприготовленном растворе метанола и ледяной уксусной кислоты. Полученную суспензию клеточных ядер раскапывали на охлажденные стекла с высоты 25 см, высушивали на воздухе, окрашивали по Романовскому—Гимзе, исследовали в микроскопе BX51 ("Olympus", Япония). Анализировали 200—300 ядер незрелых половых клеток (НПК) и определяли долю сперматид, первичных сперматоцитов (в прелептотене, лептотене, зиготене, пахитене, диплотене), а также неидентифицированных (дегенерирующих) половых клеток по морфологическим критериям.

Органную культуру яичка получали из операционного материала после радикальной простатэктомии с орхэктомией от 3 пациентов (средний возраст 65 лет) с раком предстательной железы. Фрагменты органа объемом 3 мм³ культивировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в 6-луночных планшетах ("Falcom Labware") со вставками, содержащими полупроницаемую мембрану, как описано ранее [8].

Заражение органной культуры проводили путем наслаивания 0,025 мл инокулята вируса на фраг-

мент органа с последующей инкубацией в течение 1 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Множественность инфицирования ВПГ составляла 0,01—0,1 БОЕ на 1 клетку. На контрольные фрагменты органа наслаивали 0,025 мл культуральной среды, после чего инкубировали в аналогичных условиях. Зараженные и контрольные фрагменты органа культивировали в течение 16 дней. Каждые 48 ч в культуральной среде определяли вирусную ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени и инфекционно активный вирус БКМ.

Выделение вирусной ДНК ВПГ проводили из 200 мкл культуральной жидкости с использованием набора QIAamp DNA mini kit в соответствии с рекомендациями производителя. Для проведения ПЦР использовали комплект реагентов АмплиСенс HSV-1, II-FL ("Интерлабсервис", Россия). К 10 мкл выделенной ДНК добавляли 10 мкл ПЦР-смеси-1-FL и 5 мкл ПЦР-смеси-2-FRT (с полимеразой TaqF). Амплификацию и учет результатов проводили с использованием прибора Rotor-Gene 6000. Для проведения количественного анализа использовали два калибратора, содержащих 10⁵ и 10³ копий ДНК на пробу.

Зараженные и контрольные фрагменты яичка фиксировали в растворе Буэна, промывали, проводили через восходящий градиент спиртов и заключали в парафин. Срезы толщиной 4 мкм помещали на стекла, депарафинировали, окрашивали гематоксилином и изучали в микроскопе Jenalumar ("Zeiss", Германия). В 100 семенных канальцах проводили анализ четырех основных генераций половых клеток (сперматогониев, сперматоцитов, сперматид, сперматозоидов) до заражения ВПГ, а также на 7-й и 14-й дни после инфицирования. Для интегральной оценки изменений рассчитывали индекс сперматогенеза (ИС) по следующей формуле:

$$(\sum n_m \cdot m) / 100,$$

где m — число генераций половых клеток (от 1 до 4), обнаруженных в каждом канальце; n_m — количество канальцев, содержащих определенное количество генераций.

Для выявления чувствительности половых клеток к вирусу подсчитывали количество жизнеспособных клеток в динамике инфекции относительно исходной популяции. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных компьютерных программ Statistica 6.0 и BioStat. Для оценки межгрупповых различий использовали двусторонний критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна—Уитни. Различия показана-

Влияние ВПГ на популяцию НПК в эякуляте пациентов с бесплодием

Пациенты с бесплодием	Сперматоциты I (на стадиях профазы I мейоза), %			Сперматиды, %	X-клетки, %
	лептотена, зиготена	пахитена	диплотена		
Неинфицированные	3,3	0	0,43 ^a	86,5 ^b	7,6 ^{b,c}
Инфицированные (количество вирусных частиц в 1 мл эякулята):					
менее 10	2,2	0	0,27	83,2	13,2 ^a
более 10	1,6	0	0 ^a	80,9 ^b	15,8 ^c

Примечание. Данные представлены в медианах. X-клетки — неидентифицированные и/или дегенерирующие половые клетки. ^a — $p = 0,01$; ^b — $p = 0,02$; ^c — $p = 0,006$; ^d — $p = 0,009$, критерий Манна—Уитни.

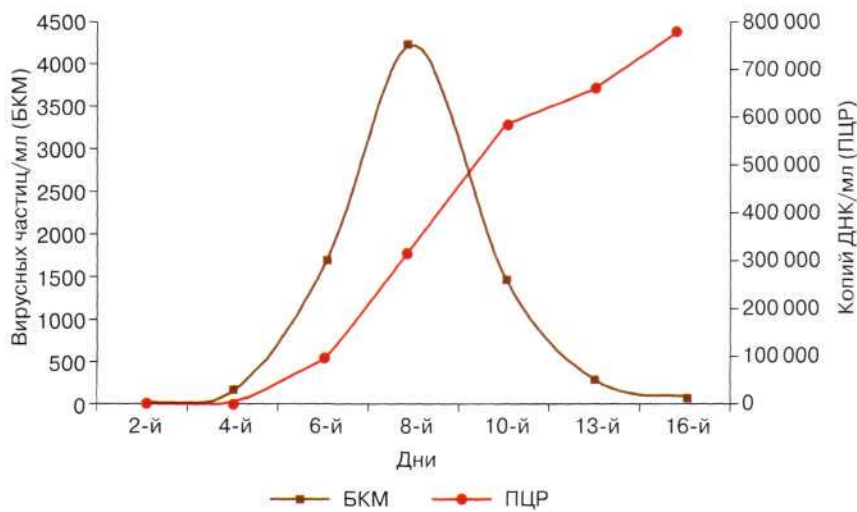


Рис. 1. Динамика содержания маркеров ВПГ в инфицированной органной культуре яичка.

телей считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Из общего числа обследованных мужчин по результатам выявления ВПГ был выделен 101 инфицированный мужчина. Остальные 214 мужчин составили контрольную группу. При сравнительном анализе спермограмм было показано, что у пациентов, в эякуляте которых был выявлен ВПГ, снижены доля подвижных сперматозоидов (21% против 40%, $p = 0,0001$) и относительное количество морфологически нормальных форм (13% против 19%, $p = 0,002$) по сравнению с мужчинами, у которых ВПГ не обнаружен. Межгрупповых различий в концентрации сперматозоидов не выявлено.

Для оценки вирусного воздействия на незрелые клетки сперматогенеза (сперматоциты, сперматиды) проводили количественное кариологическое исследование. В результате было выявлено увеличение числа дегенеративных половых клеток у мужчин, в эякуляте которых обнаружен ВПГ (см. табл. 1). В группе пациентов с высокой вирусной нагрузкой (более 10 вирусных частиц в 1 мл) наряду с указанными изменениями установлено снижение числа сперматозитов I порядка на стадии диплоте-ны профазы I мейоза и сперматид по сравнению с контролем.

Для более детального изучения влияния ВПГ на сперматогенез была разработана органная культура яичка человека. Ультраструктурный анализ показал, что архитектура органа и морфология половых клеток *in vitro* сохраняются в течение по крайней мере 2 нед, что позволяет изучать герпес-вирусную инфекцию яичка на протяжении указанного срока.

Эффективность заражения и динамику инфекционного процесса в культуре определяли по накоплению ДНК ВПГ и инфекционно-активного вируса в культуральной жидкости. Изменения маркеров ВПГ в течение 16 дней культивирования представлены на рис. 1. Нарастание концентрации инфекционно-активного вируса отмечали в течение 1-й недели после заражения с максимумом на 8-й день (4130 вирусных частиц в 1 мл), после чего вирусная нагрузка снижалась вплоть до 16-го дня. Накопление ДНК ВПГ в культуральной жидкости происходило на протяжении всего срока культиви-

рования, при этом до 8-го дня отмечали быстрое увеличение концентрации вирусной ДНК, после чего скорость прироста ДНК замедлялась. Описанная динамика содержания вирусных маркеров свидетельствует о том, что активная репликация вируса и распространение инфекции в экспланте происходят в первые 8–10 дней. Вирусная ДНК некоторое время сохраняет стабильность вне клетки и как следствие продолжает накапливаться в культуральной жидкости после того, как активность инфекционного процесса идет на спад.

При заражении органной культуры ВПГ уже на 4-е сутки отмечали разволокнение собственно оболочки извитых семенных канальцев и нарушение межклеточных контактов при сохранении численности половых клеток. На 7-й день культивирования отмечали снижение ИС до 3,09 по сравнению с неинфицированной культурой — 3,31. На поздних сроках инфекции (14–16-й день) отмечали постепенную гибель сперматогенного эпителия (ИС 2,67 против 3,19 в контроле) с разрывлением и вакуолизацией паренхимы органа.

Для количественной оценки чувствительности к вирусу половых клеток на различных стадиях развития использовали сравнительный гистологический анализ зараженного и незараженного фрагментов яичка в динамике культивирования. Данные по выживаемости клеток сперматогенного эпителия на 14-й день инфекции относительно исходной популяции половых клеток приведены на рис. 2. Показано, что наиболее чувствительными к вирусной инфекции являются сперматоциты и круглые сперматиды. Уже на 7-й день инфекции в инфицированной культуре численность популяции этих клеток резко снижается, и к 14-му дню остаются жизнеспособными только 18 и 20% клеток соответственно. Численность популяции сперматогониев на поздних сроках инфекции также значительно ниже при ВПГ-инфекции, чем в контроле (37% против 81%). Интересно, что снижение чис-

ленности популяции половых клеток при ВПГ-инфекции в динамике культивирования. Данные по выживаемости клеток сперматогенного эпителия на 14-й день инфекции относительно исходной популяции половых клеток приведены на рис. 2. Показано, что наиболее чувствительными к вирусной инфекции являются сперматоциты и круглые сперматиды. Уже на 7-й день инфекции в инфицированной культуре численность популяции этих клеток резко снижается, и к 14-му дню остаются жизнеспособными только 18 и 20% клеток соответственно. Численность популяции сперматогониев на поздних сроках инфекции также значительно ниже при ВПГ-инфекции, чем в контроле (37% против 81%). Интересно, что снижение чис-

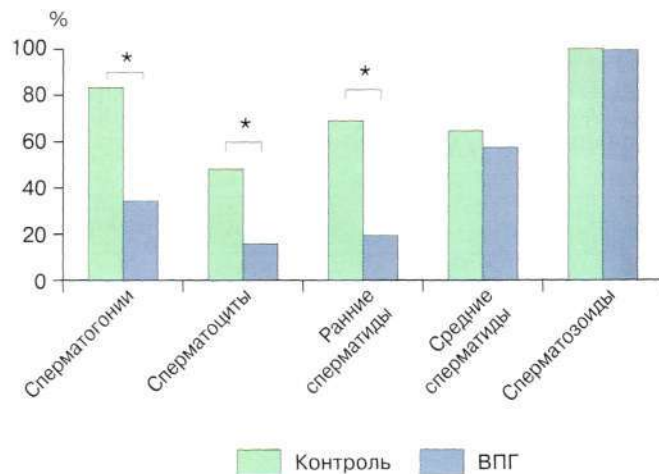


Рис. 2. Изменения состава популяции половых клеток на 14-й день культивирования фрагментов яичка.

За 100% принято исходное количество половых клеток в яичке до введения в органную культуру. * $p < 0,05$ (двусторонний критерий Стьюдента).

ленности продолговатых сперматид на 14-й день культивирования выражено незначительно, а численность популяции сперматозоидов остается неизменной на всем сроке культивирования. Это указывает на увеличение резистентности половых клеток по мере их созревания.

Обсуждение. Связь между ВПГ-инфекцией и нарушением фертильности у мужчин остается предметом научной полемики. Частота выявления ВПГ в эякуляте значительно варьирует. Использование культурального метода позволяет выявить инфекционно-активный вирус у 6,7–10,5% фертильных мужчин [9, 10] и у 25–40% пациентов с бесплодием [1, 9]. Частота выявления ДНК ВПГ методом ПЦР в эякуляте фертильных мужчин составляет 2,5–47% [4, 11, 12], в эякуляте пациентов с бесплодием варьирует от 2,1 до 49,5% [4, 11, 13]. Использование реакции непрямой иммунофлюоресценции позволяет выявить антигены ВПГ в сперматозоидах 30–51% здоровых мужчин и 59% пациентов с проблемами фертильности [14, 15].

Для оценки роли ВПГ в развитии бесплодия необходимы данные о влиянии вируса на сперматогенез. Для решения данной проблемы мы использовали комплекс методов. Спермиологический анализ позволил выявить снижение подвижности сперматозоидов и изменение их морфологии под воздействием ВПГ. Данные об ухудшении показателей спермограммы находят подтверждение в ранее проведенных исследованиях. В работах [4, 13] сообщалось о снижении концентрации сперматозоидов и их подвижности в группе лиц, у которых выявляют ДНК ВПГ в эякуляте. Концентрация сперматозоидов в пробах, содержащих ДНК вируса, составила 20 млн/мл, в неинфицированных образцах — 55 млн/мл; доля подвижных форм 39 и 49% соответственно. G. Bezold и соавт. [16] отмечали значительное снижение концентрации сперматозоидов (34 млн/мл против 77 млн/мл) и их подвижности (39% против 58%) у мужчин с ВПГ в эякуляте по сравнению с неинфицированными. K. Wu и соавт. [17] также свидетельствуют о значительном снижении концентрации сперматозоидов в образцах, содержащих ВПГ, по сравнению с неинфицированными пробами. A. Г. Абдулмеджидова и соавт. [9] выявили такие морфологические дефекты, как микроголовки и сохранение цитоплазматической капли на шейке сперматозоидов у пациентов с ВПГ в эякуляте. При культивировании ВПГ со сперматозоидами *in vitro* было показано изменение таких специальных показателей спермы, как скорость циркулярного движения сперматозоидов, средняя амплитуда латерального отклонения головки, линейное ускорение, процент линейности [18].

Данные количественного кариологического анализа состава НПК по стадиям их развития из эякулята позволяют предположить, что под влиянием вируса происходит блок мейоза и/или гибель сперматид. Нельзя также исключить влияние герпесвирусов на предшествующие стадии развития половых клеток. На это указывают данные о снижении числа сперматоцитов I на стадии диплотены у пациентов с высокой вирусной нагрузкой. Значительное увеличение количества неидентифицируемых НПК в эякуляте бесплодных мужчин с герпес-вирусной инфекцией отражает дегенеративные процессы в популяции половых клеток. Получен-

ные результаты согласуются с данными K. Wu и соавт. [17], которые при герпес-вирусной инфекции наблюдали увеличение числа НПК с признаками дегенерации: пикнотическими ядрами, вакуолизацией хроматина, нарушениями целостности ядерной оболочки, наличием телец апоптоза.

Особый интерес представляют результаты, полученные при моделировании ВПГ-инфекции яичка *in vitro*. При заражении органоидной культуры яичка уже на 2-й день были выявлены признаки репликации вируса: увеличение инфекционной активности ВПГ и концентрации вирусной ДНК в культуральной жидкости. На 2-й неделе инфекции отмечали прогрессивное снижение численности гамет всех стадий развития, за исключением сперматозоидов. Ранее на органоидной культуре семенника мыши и яичка человека с использованием методов иммуногистохимии и электронной микроскопии нами была показана способность вируса проникать в НПК и реплицироваться в них [8]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что ВПГ оказывает вирусспецифический литический эффект на сперматогонию, сперматоциты и сперматиды.

Сохранность сперматозоидов в инфицированной культуре на протяжении всего срока культивирования позволяет предположить, что ВПГ не дает литического эффекта на зрелые половые клетки. В то же время показано, что ген тимидинкиназы ВПГ и кодируемый им фермент (HSV1-tk) могут негативно влиять на мужскую половую систему. У самцов трансгенных мышей со встроенным геном HSV1-tk были выявлены нарушения фертильности [19]. В семенниках на фоне повышенной продукции HSV1-tk нарушается процесс созревания мужских половых клеток, появляются акросомные aberrации, а также структурные аномалии шейки и жгутика сперматозоида [20]. Указанный HSV1-tk-зависимый механизм позволяет объяснить снижение подвижности и морфологические изменения в популяции сперматозоидов, выявленные в образцах эякулята у ВПГ-инфицированных пациентов.

Заключение. При изучении эякулята ВПГ-инфицированных мужчин с бесплодием установлено снижение подвижности и нарушение морфологии сперматозоидов, что свидетельствует о негативном влиянии вируса на качество спермы. Анализ изменений при ВПГ-инфекции в органоидной культуре яичка позволил выявить снижение численности популяции сперматогониев, сперматоцитов и сперматид, что указывает на гаметотоксический эффект вируса.

Полученные результаты свидетельствуют, что одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе нарушения фертильности у мужчин, является герпес-вирусная инфекция. Выяснение механизмов влияния ВПГ на сперматогенез открывает перспективу применения противовирусных препаратов в комплексной терапии мужского бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Csata S., Kulcsar G. Virus-host studies in human seminal and mouse testicular cells. *Acta Chir. Hung.* 1991; 321: 83–90.
2. Климова Р. Р., Чичев Е. В., Науменко В. А. и др. Вирус простого герпеса и цитомегаловирус в эякуляте мужчин: вирус простого герпеса чаще встречается при идиопатическом

- бесплодни и коррелирует со снижением показателей спермы. *Вопр. вирусол.* 2010; 1: 12–16.
3. *el Borai N., Inoue M., Lefevre C.* et al. Detection of herpes simplex DNA in semen and menstrual blood of individuals attending an infertility clinic. *J. Obstetr. Gynaecol. Res.* 1997; 23: 17–24.
 4. *Kotronias D., Kapranos N.* Detection of herpes simplex virus DNA in human spermatozoa by in situ hybridization technique. *In Vivo* 1998; 12: 391–394.
 5. *Курило Л. Ф., Дубинская В. П., Остроумова Т. В.* и др. Оценка сперматогенеза по незрелым половым клеткам эякулята. *Пробл. репрод.* 1995; 3: 33–38.
 6. *Курило Л. Ф.* Способ цитологической диагностики нарушенного сперматогенеза. Пат. на изобрет. № 2328736. 2008. Бюлл. № 19.
 7. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью: Пер. с англ. Р. А. Нерсеяна под науч. ред. рус. перевода Л. Ф. Курило. 4-е изд. М: Изд-во МедПресс; 2001.
 8. *Тюленев Ю. А., Науменко В. А., Климова Р. Р.* и др. Разработка органной культуры мужских гонад для вирусологических исследований. *Клеточ. трансплантол. и ткан. инженерия* 2010; 5 (4): 66–69.
 9. *Абдулмеджидова А. Г., Курило Л. Ф., Шилейко Л. В.* и др. Бессимптомная форма генитального герпеса и бесплодие у мужчин. *Урология* 2007; 3: 56–59.
 10. *Deiure F. A., Drylie D. M., Kaufman H. E.* Herpesvirus type 2: study of semen in male subjects with recurrent infections. *J. Urol. (Baltimore)* 1978; 120: 449–451.
 11. *Neofytou E., Sourvinos G., Asmarianaki M.* et al. Prevalence of human herpes virus types 1–7 in the semen of men attending an infertility clinic and correlation with semen parameters. *Fertil. and Steril.* 2009; 91: 2487–2494.
 12. *Wald A., Matson P., Ryncarz A.* et al. Detection of herpes simplex virus I DNA in semen of men with genital HSV-2 infection. *Sex. Transm. Dis.* 1999; 26: 1–3.
 13. *Kapranos N., Petrakou E., Anastasiadou C.* et al. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. *Fertil. and Steril.* 2003; 79 (3): 1566–1570.
 14. *Бочарова Е. Н., Брагина Е. Н., Гусак Ю. К.* и др. Спонтанное прерывание беременности, неудачи при использовании репродуктивных технологий и герпетическое инфицирование сперматозоидов. *Андрол. и генит. хир.* 2006; 1: 59–65.
 15. *Брагина Е. Е., Абдумаликов Р. А., Курило Л. Ф.* и др. Выявление сперматозоидов, инфицированных вирусом простого герпеса. *Вестн. дерматол.* 2000; 5: 18–22.
 16. *Bezold G., Schuster-Grusser A., Lange M.* et al. Prevalence of human herpesvirus types 1–8 in the semen of infertility patients and correlation with semen parameters. *Fertil. and Steril.* 2001; 76: 416–418.
 17. *Wu K. H., Zhou Q. K., Huang J. H.* et al. Infection of cytomegalovirus and herpes simplex virus and morphology of the infected spermatogenic cells in infertile men. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007; 13: 1075–1079.
 18. *Pallier C., Tebourbi L., Chopineau-Proust S.* et al. Herpesvirus, cytomegalovirus, human sperm and assisted fertilization. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 1281–1287.
 19. *Al-Shawi R., Burke J., Wallace H.* et al. The herpes simplex virus type 1 thymidine kinase is expressed in the testes of transgenic mice under the control of a cryptic promoter. *Mol. Cell. Biol.* 1991; 11: 4207–4216.
 20. *Braun R. E., Lo D., Pinkert C. A.* et al. Infertility in male transgenic mice: disruption of sperm development by HSV-tk expression in postmeiotic germ cells. *Biol. Reprod.* 1990; 43: 684–693.

Поступила 24.04.11

EFFECT OF HERPES SIMPLEX VIRUS ON SPERMATOGENESIS

V.A. Naumenko, Yu.A. Tyulenev, D.Yu. Pushkar, A.S. Segal, V.A. Kovalev, L.F. Kurilo, L.V. Shileiko, R.R. Klimova, S.V. Alkhovskiy, A.A. Kusch

To investigate the effect of Herpes Simplex virus (HSV) on spermatogenesis, HSV in ejaculate was detected by a rapid cultural method in 268 infertile males and 47 healthy ones. The number of mobile spermatozoa in HSV infected samples was less than in non-infected samples (21 mln/ml versus 40 mln/ml, $p = 0.0001$). The relative number of morphologically normal gametes was 13% versus 19% ($p = 0.002$), respectively. The quantitative karyological test discovered that males with HSV-infected ejaculate have more degenerating sex cells while in high virus contamination (more than 10 virus particles in 1 ml) the number of spermatides and spermatocytes of the 1 order at diploten stage is low. Organic testicular culture was used for more detailed study of pathogenetic mechanisms of HSV impact on spermatogenesis. Testicular explants infection was associated with reduction in the number of spermatogones, spermatocytes and spermatides on culturing week 2. The above findings reveal some pathogenetic mechanisms underlying fertility disorders in males with HSV infection: a gametotoxic effect of the virus reducing populations of spermatogones, spermatocytes and spermatide; affected mobility and morphological characteristics of spermatozoa. Detection of the mechanisms of HSV action on spermatogenesis opens a perspective of antiviral drug administration in combined treatment of male infertility.

Key words: male infertility, spermatogenesis, Herpes simplex virus, organic testicular culture

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

УДК 615.83.03:616.65-002.2

Б. Н. Жиборев¹, А. Б. Жиборев², Б. Ю. Ракчеев³

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ УСТРОЙСТВА ЛОКАЛЬНОЙ ФИЗИОТЕРАПИИ "МАВИТ" В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ И СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ АДЕНОМОЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Кафедра хирургических болезней с курсом урологии ГОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет Минздрава России, ²МУЗ городская клиническая больница № 11, областное урологическое отделение, ³МУЗ городская клиническая больница № 11, отделение малоинвазивной урологии, Рязань

Автор для связи: А. Б. Жиборев — канд. мед. наук, врач-уролог; e-mail: zhiborev@yandex.ru, 8-4912-41-68-23, 8-920-966-77-58

Представлены результаты оценки клинической эффективности комплексной терапии с применением устройства УЛП-01"ЕЛАТ" ("МАВИТ") в лечении 45 пациентов с хроническим простатитом. Контроль эффективности терапии осуществляли непосредственно после проведенного курса лечения и в последующие 12 мес. По результатам предварительного обследования больные разделены на 2 группы. 1-я группа состояла из 25 пациентов, у которых была диагностирована АПЖ I–II стадии, осложненная хроническим простатитом. Во 2-ю группу вошли 20 больных с установленным диагнозом хронического простатита. Для оценки биотканевого влияния устройства "МАВИТ" на кровообращение в предстательной железе у 10 больных 2-й группы до и после физиотерапевтического сеанса проводили трансректальное ультразвуковое исследование в режиме цветного доплеровского картирования. Оценивали линейную пиковую скорость кровотока, индекс периферического сосудистого сопротивления, а также плотность органного сосудистого рисунка. Результаты лечения больных прослежены в обеих группах в сроки от 3 до 12 мес. У всех больных отмечены уменьшение или исчезновение дизурии, субъективное улучшение акта мочеиспускания, подтвержденное данными объективного обследования, уменьшение боли в области гениталий.