

## Морфогенез изменений эпителио-сперматогенного слоя мужских половых желез после тяжелой черепно-мозговой травмы

А.В. Федотов<sup>1</sup>, А.Ф. Астраханцев<sup>2</sup>, Н.М. Крупнов<sup>1</sup>, М.П. Мазурова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУ РО Бюро судебно-медицинской экспертизы, Рязань, Россия

<sup>2</sup> ЧУЗ Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия

*Введение.* Успехи современной медицины при оказании экстренной помощи перенесшим тяжелую черепно-мозговую травму, а также реабилитация таких пациентов все чаще заставляют специалистов разного профиля сталкиваться с различными нарушениями в гипоталамо-гипофизарной системе, требующими коррекции. Несмотря на актуальность этой проблемы, а также на многочисленные клинические исследования, несомненно указывающие на нарушения репродуктивной функции у тех, кто перенес тяжелую черепно-мозговую травму, морфологические изменения эпителио-сперматогенного слоя половых желез, а также морфогенез этих изменений остаются мало изученными. В связи с этим целью нашего исследования явилось количественное изучение морфогенеза эпителио-сперматогенного слоя у мужчин в различные сроки после тяжелой черепно-мозговой травмы.

*Материалы и методы.* При помощи разработанного авторами способа морфометрического анализа – цитологического профиля сперматогенеза – проведено изучение эпителио-сперматогенного слоя мужских половых желез на каждой из шести стадий цикла развития сперматогенных клеток у 45 умерших через 1–3 суток после тяжелой черепно-мозговой травмы (n=9), через 6–9 суток (n=10) и через 15 суток и более (n=7). Группу сравнения составили 19 секционных наблюдений практически здоровых лиц, умерших от черепно-мозговой травмы на месте происшествия.

*Выводы.* Результаты проведенного исследования показали, что выраженные морфологические изменения в эпителио-сперматогенном слое выявляются уже на ранних сроках черепно-мозговой травмы. Выраженность данных изменений прямо пропорциональна длительности течения черепно-мозговой травмы и может быть оценена как «пестрая атрофия половых желез» с исходом в герминальную аплазию транзиторного характера.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, эпителио-сперматогенный слой, цикл сперматогенных клеток, транзиторная герминальная аплазия.

**Для корреспонденции:** Александр Викторович Федотов. E-mail: fedotovbsme@mail.ru

**Для цитирования:** 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. Клини. эксп. морфология. 2020;9(2):52–60. DOI:10.31088/CEM2020.9.2.52-60

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 27.03.2020. Получена после рецензирования 06.05.2020. Принята в печать 14.05.2020.

## Epithelial-spermatogenic layer morphogenetic changes in the of the male sex glands after severe traumatic brain injury

A.V. Fedotov<sup>1</sup>, A.F. Astrakhansev<sup>2</sup>, N.M. Krupnov<sup>1</sup>, M.P. Mazurova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ryazan Regional Bureau of Forensic Medical Expertise, Ryazan, Russia

<sup>2</sup> Central Clinical Hospital «RZD-Medicine», Moscow, Russia

*Introduction.* The success of modern medicine in providing emergency care to patients who have suffered a severe traumatic brain injury, as well as the rehabilitation of these patients, is forcing specialists of various fields to face different disorders in the hypothalamic-pituitary system that require correction. Despite the relevance of this problem, as well as numerous clinical studies that undoubtedly indicate violations of reproductive function in patients who have suffered severe craniocerebral trauma, morphological changes in the epithelial-spermatogenic layer of the genital glands, as well as the morphogenesis of these changes remain poorly understood. In this connection, the aim of our study was to quantitatively study the morphogenesis of the epithelial-spermatogenic layer in men at various times after severe traumatic brain injury.

*Materials and methods.* The method of morphometric analysis developed by the authors – cytological profile of spermatogenesis, was used to study the epithelial-spermatogenic layer of the male sex glands at each of the 6 stages of the development cycle of spermatogenic cells in 45 deceased patients 1–3 days after severe traumatic brain injury (n=9), 6–9 days (n=10) and 15 days or more (n=7). The comparison group consisted of 19 autopsy cases of practically healthy individuals who died from traumatic brain injury at the scene.

*Conclusions.* The results of the study showed that pronounced morphological changes in the epithelial-spermatogenic layer are detected already in the early stages of traumatic brain injury. The severity of these changes is directly proportional to the duration of the course of craniocerebral trauma and can be estimated as «variegated atrophy of the sexual glands» with an outcome in germinal aplasia of a transient nature.

**Keywords:** traumatic brain injury, epithelial-spermatogenic layer, spermatogenic cell cycle, transient germinal aplasia.

**Corresponding author:** Alexander V. Fedotov. E-mail: fedotovbsme@mail.ru

**For citation:** Fedotov A.V., Astrakhantsev A.F., Krupnov N.M., Mazurova M.P. Epithelial-spermatogenic layer morphogenetic changes in male sex glands after severe traumatic brain injury. Clin. exp. morphology. 2020;9(2):52–60 (In Russ.). DOI:10.31088/CEM2020.9.2.52-60

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received** 27.03.2020. **Received in revised form** 06.05.2020. **Accepted** 14.05.2020.

## Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – серьезная социальная проблема. По данным Федеральной службы государственной статистики, ежегодно в Российской Федерации регистрируется свыше 1,5 миллиона пациентов, которым ставят диагноз «черепно-мозговая травма», при этом более 70% данных пациентов – работоспособные мужчины в возрасте от 16 до 59 лет [1]. При оказании экстренной помощи перенесшим тяжелую черепно-мозговую травму, а также реабилитации таких пациентов специалисты разного профиля все чаще сталкиваются с различными нарушениями в гипоталамо-гипофизарной системе, требующими коррекции [2–4]. Морфофункциональные изменения в органах эндокринной системы, в том числе в мужских половых железах (МПЖ), при этом имеют особое значение. Несмотря на очевидную актуальность данной проблемы, а также на многочисленные клинические исследования, несомненно указывающие на нарушения репродуктивной функции у пациентов, перенесших тяжелую ЧМТ, морфологические изменения эпителиосперматогенного слоя МПЖ, а также морфогенез этих изменений остаются мало изученными [3, 5].

В немалой степени этому способствует и то обстоятельство, что существующие способы анализа состояния эпителиосперматогенного слоя человека до настоящего времени базируются на поверхностных описательных или полуколичественных методах исследования. Яркая иллюстрация сказанному – хорошо известный морфологам способ оценки состояния репродуктивной функции мужчин Джонсона [6]. Наряду с этим практически в подавляющем большинстве исследований не используются данные о цикличности (стадийности) сперматогенеза человека.

В связи с изложенным выше целью настоящего исследования стало количественное изучение морфогенеза эпителиосперматогенного слоя у мужчин в различные сроки после тяжелой ЧМТ.

## Материалы и методы

При помощи общепринятых гистологических и морфометрических методов было исследовано 45 мужских половых желез от умерших в различные сроки от тяжелой ЧМТ. Выбор возрастных групп в работе проводился в соответствии с международной классификацией возрастных периодов жизни человека [7]. Группу сравнения составили половые железы 19 здоровых мужчин в возрасте от 22 до 59 лет, умерших от ЧМТ на месте происшествия. Кроме этого исследованы половые железы мужчин того же возрастного диапазона (26 секционных наблюдений), умерших от разных видов черепно-мозговой травмы тяжелой степени в различные временные промежутки после ее получения. Все 45 наблюдений были тщательно отобраны из 130 летальных случаев, причиной смерти которых по анамнестическим, клиническим, патоморфологическим данным (предварительное гистологическое исследование головного мозга и половых желез) или данным судебно-медицинского исследования послужила ЧМТ тяжелой степени в разных ее видах. Все случаи разделены в зависимости от длительности течения ЧМТ на три группы: группа умерших через 1–3 суток после ЧМТ (n=9), через 6–9 суток после ЧМТ (n=10) и через 15 суток и более после ЧМТ (n=7). В исследование были включены только те секционные наблюдения, в которых, по данным медицинской документации и морфологического исследования, отсутствовали признаки эндокринной патологии, хронических интоксикаций, острой алкогольной или наркотической интоксикации, гипертонической болезни, грыжесечения, в анамнезе умерших не имелось венерических заболеваний, а проявления атеросклероза были минимальными: не превышали 6,25% площади поражения аорты в брюшном отделе [8].

Половые железы, извлеченные из окружающих тканей через 5–6 часов, но не позднее 10 часов с момента наступления смерти, освобождали от влагалищных

оболочек, придатка и подвергали разделному взвешиванию и определению объема. Исследуемый материал фиксировали в жидкости Буэна и 10% забуференном формалине. Тканевые фрагменты после обезвоживания в спиртах восходящей концентрации заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Исследованию подвергали поперечные срезы извитых семенных канальцев (30 канальцев в каждом наблюдении). Морфометрическое исследование эпителио-сперматогенного слоя выполняли, используя фоторегистрацию (1350 цифровых фотограмм) при помощи инструментов программы «ВидеоТест – Морфология 5.0» [9]. Проводимые в работе морфометрические исследования сперматогенеза основаны на современных представлениях о цикличности развития мужских половых клеток. Различные типы сперматогенных клеток идентифицировали по месту расположения в той или иной клеточной ассоциации по классификации Y. Clermont [10] и хорошо изученным цитологическим параметрам ядер клеточных элементов: диаметр ядра, характер распределения хроматина и хромосом. В каждом секционном наблюдении определяли цитологический профиль сперматогенеза по методу А.Ф. Астраханцева, М.П. Мазуровой, А.В. Федотова, В.Г. Папкова [11]. Получаемые количественные показатели сопоставляли с общепринятыми сведениями о фазах сперматогенеза: фаза размножения, роста, созревания и формирования [12].

Все числовые данные в настоящем исследовании обработаны методами альтернативной и вариационной статистики при помощи программы Statistica 9.0 с соблюдением рекомендаций биологических и медицинских исследований [13] на персональном компьютере.

## Результаты исследования и обсуждение полученных данных

Проведен комплексный, морфологический и морфометрический анализ яичек мужчин репродуктивного возраста, умерших в различные временные промежутки после тяжелой черепно-мозговой травмы (26 секционных наблюдений). Сроки длительности ЧМТ, по данным медицинских карт пациентов стационаров, составляли от 1 до 85 суток.

Анализ цитологического профиля сперматогенеза в группе лиц, умерших от ЧМТ через 1–3 суток, позволяет обнаружить снижение числа сперматогоний  $A_T$  (тип А темные) в клеточных ассоциациях II, III, V и VI типов (соответственно, на 30%, 32%, 37% и 38%), а также сперматогоний  $A_B$  (тип А бледные) в клеточной ассоциации VI типа на 14% (табл. 1). В то же время в клеточной ассоциации II типа обнаруживается некоторое увеличение количества этих клеток (регистрируемое как по абсолютным числовым значениям, так и по средней взвешенной по отношению к sustentocитам). Факт, возможно указывающий на начальные процессы активации дифференцировки сперматогоний  $A_T$  в сперматогонии  $A_B$ . Количество сперматогоний типа Б умень-

шается (на 38%) в клеточной ассоциации I типа. Данное снижение может являться результатом нарушения процессов дифференцировки сперматогоний  $A_T$  в сперматогонии  $A_B$ . Вероятно, именно этим можно объяснить незначительное повышение взвешенного среднего количества  $A_B$ , которое в данной группе увеличено и на 15% больше аналогичного показателя в группе сравнения (табл. 2). Динамика изменений количественного состава различных сперматогоний может свидетельствовать о начальных десквамативных и деструктивных процессах стадии размножения. Исследование цитологического профиля сперматогенеза также обнаруживает нарушения сперматогенеза в фазе роста первичных и вторичных сперматоцитов. Об этом свидетельствует достоверное уменьшение количества зиготенных, диплотенных сперматоцитов (соответственно, на 35%, 41%), а также вторичных сперматоцитов (на 9%) 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 в фазе формирования сперматид демонстрирует, что количество поздних сперматид  $C_D$  на 34% уменьшается в клеточной ассоциации II типа (рис. 1), а количество сперматид  $C_C$  уменьшается (соответственно, на 31% и 29%) в клеточных ассоциациях V и VI типов. Это уменьшение сочетается со снижением (на 43%) количества ранних сперматид типа  $C_A$  в клеточной ассоциации I типа, сперматид типа  $B_O$  (тип Б с округлыми ядрами) (на 36%) в клеточной ассоциации III типа,

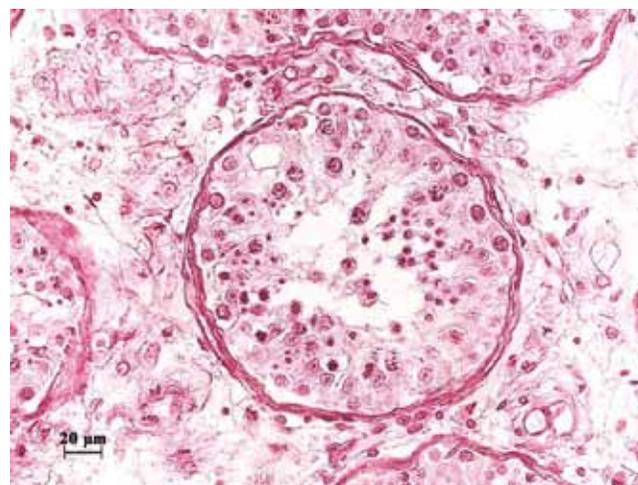


Рис. 1. Клеточная ассоциация I типа, снижение количества сперматогоний Б, ранних сперматид типа А и поздних сперматид  $C_A$ . Возраст пациента 38 лет.

Группа 1–3 суток после черепно-мозговой травмы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

Fig. 1. Cell association of type I, decrease in the number of spermatogonia B, early spermatids type A and late spermatids  $C_A$ . The patient is 38 years old. 1–3 days after traumatic brain injury. H&E stain,  $\times 400$

Таблица 1 | Table 1

**Цитологический профиль сперматогенеза в яичках мужчин, умерших через 1–3 суток после ЧМТ (M±m)**  
**Cytological profile of spermatogenesis in the testicles of men who died 1–3 days after TBI (M±m)**

	Типы сперматогенных клеток   Types of spermatogenic cells	Типы клеточных ассоциаций   Types of cell associations					
		I	II	III	IV	V	VI
	Сустентоциты   Sustentacular cell		17,9±0,79	17,7±0,91	17,1±1,14	17,7±0,88	17,1±1,24
Спермагонии   Spermatogonia	A темного типа (A <sub>т</sub> )   A dark type (A <sub>д</sub> )	3,26±0,42	3,15±0,28	2,84±0,46	2,21±0,12	2,52±0,41	2,8±0,47
	A бледного типа (A <sub>б</sub> )   A pale type (A <sub>п</sub> )	9,29±0,48	11,1±1,04	11,3±1,04	10,7±1,21	11,8±0,54	10,4±1,06
	Сперматогонии типа Б   Spermatogonia type B	4,46±0,33	4,49±0,45	–	–	–	–
Первичные сперматоциты   Primary spermatocytes	Прелептоненные сперматоциты   Preleptotene spermatocytes	–	–	6,85±0,88	–	–	–
	Лептоненные сперматоциты   Leptotene spermatocytes	–	–	–	6,07±0,49	6,13±0,4	–
	Зиготенные сперматоциты   Zygotene spermatocytes	–	–	–	–	–	6,21±0,72
	Пахитенные сперматоциты   Pachytene spermatocytes	20±2,61	22,1±2,29	20,4±3,45	18,9±2,47	18,8±2,89	–
	Диплотенные сперматоциты   Diplotene spermatocytes	–	–	–	–	–	12,2±2,24
	Митозы   Mitoses	–	–	–	–	–	3,18±0,76
	Сперматоциты II порядка   Secondary spermatocytes	–	–	–	–	–	18,4±4,2
Ранние сперматиды   Early spermatids	Ранние сперматиды типа А   Early spermatids, type A	22,5±3,19	31±5,44	–	–	–	–
	Сперматиды типа Б округлые (B <sub>о</sub> )   Round spermatids, type B (B <sub>о</sub> )	–	–	34,4±4,8	–	–	–
	Сперматиды типа Б удлинённые (B <sub>у</sub> )   Elongated spermatids, type B are (B <sub>у</sub> )	–	–	–	28,6±3,76	–	–
Поздние сперматиды   Late spermatids	Сперматиды типа С   Spermatids, type C	–	–	–	–	39,9±2,43	19,3 ±1,61
	Поздние сперматиды типа Д   Late spermatids, type D	30,3±3,27	16,9±2,54	–	–	–	–

а также B<sub>у</sub> (тип Б с удлинёнными ядрами) (на 47%) в ассоциация IV типа.

Таким образом, анализ цитологического профиля сперматогенеза свидетельствует о том, что уже через 1–3 суток после ЧМТ 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 фазе мейоза – фазе созревания.

При исследовании гистологических срезов половых желез у пациентов, умерших через 6–9 суток после тяжелой черепно-мозговой травмы, визуально обращает на себя внимание появление так называемых недифференцированных клеточных ассоциаций, в которых име-

ются сперматогонии и сперматоциты, но отсутствуют сперматиды. Подобные каналцы составляют до 20% от всех каналцев на площади гистологического среза. Анализ цитологического профиля выявляет более выраженное, чем в группе сравнения, уменьшение сперматогоний A<sub>т</sub> в клеточной ассоциации VI типа (на 42%), а также сперматогоний типа Б в клеточных ассоциациях I и II типов (табл. 3). По нашему мнению, полученные данные, с одной стороны, указывают на глубокие нарушения дифференцировки сперматогоний в период мейоза, а с другой – свидетельствуют о некоторой стабилизации пула сперматогоний, связанной с активацией их регенерационного потенциала, поскольку во всех клеточных ассоциациях (кроме VI типа) количество сперматогоний A<sub>т</sub> и A<sub>б</sub> достоверно не отличается от контрольных величин (табл. 1).

**Цитологический профиль сперматогенеза в яичках здоровых мужчин, умерших на месте от ЧМТ (M±m)**  
**Cytological profile of spermatogenesis in the testicles of healthy men who died at the site of TBI**

	Типы сперматогенных клеток   Types of spermatogenic cells	Типы клеточных ассоциаций   Types of cell associations					
		I	II	III	IV	V	VI
	Сустентоциты   Sustentacular cell	18,61±0,74	18,47±1,13	16,8±1,22	14,12±1,96	15,25±1,73	16,29±0,83
Сперматогонии   Spermatogonia	А темного типа (A <sub>т</sub> )   A dark type (A <sub>D</sub> )	4,29±0,53	4,39 ±0,49	4,18±0,42	3,18±0,3	3,99±0,6	3,84±0,28
	А бледного типа (A <sub>б</sub> )   A pale type (A <sub>P</sub> )	10,24±1,87	10,21±1,8	12,72±1,42	9,96±1,54	10,28±1,68	11,18±1,48
	Сперматогонии типа Б   Spermatogonia type B	7,19±0,53	5,98±0,36	–	–	–	–
Первичные сперматоциты   Primary spermatocytes	Прелептотенные сперматоциты   Preleptotene spermatocytes	–	–	6,01±0,65	–	–	–
	Лептотенные сперматоциты   Leptotene spermatocytes	–	–	–	5,69±0,82	6,41±0,69	–
	Зиготенные сперматоциты   Zygotene spermatocytes	–	–	–	–	–	8,37±0,94
	Пахитенные сперматоциты   Pachytene spermatocytes	26,23±2,44	23,73±1,46	24,15±3,06	18,02±3,93	19,45±4,11	–
	Диплотенные сперматоциты   Diplotene spermatocytes	–	–	–	–	–	18,06±2,9
Митозы   Mitoses	Митозы   Mitoses	–	–	–	–	–	5,5±0,73
	Сперматоциты II порядка   Secondary spermatocytes	–	–	–	–	–	19,89±5,77
Ранние сперматиды   Early spermatids	Ранние сперматиды типа А   Early spermatids, type A	41,14±6,58	35,73±5,53	–	–	–	–
	Сперматиды типа Б округлые (B <sub>о</sub> )   Round spermatids, type B (B <sub>o</sub> )	–	–	51,65±7,68	–	–	–
	Сперматиды типа Б удлинённые (B <sub>о</sub> )   Elongated spermatids, type B are (B <sub>o</sub> )	–	–	–	45,18±9,58	–	–
Поздние сперматиды   Late spermatids	Сперматиды типа С   Spermatids, type C	–	–	–	–	44,73±5,64	23,96 ±3,15
	Поздние сперматиды типа Д   Late spermatids, type D	38,85±2,81	25,19±3,72	–	–	–	–

Наряду с этим обнаруживаются более выраженные нарушения сперматогенеза в фазе роста первичных и вторичных сперматоцитов по сравнению с группой без ЧМТ, а также с аналогичными показателями группы лиц, умерших через 1–3 дня после ЧМТ. Так, уменьшено (на 43%) количество зиготенных сперматоцитов в клеточной ассоциации VI типа, а также пахитенных сперматоцитов (рис. 2): в клеточных ассоциациях I, II, III, IV и V типов (соответственно, на 46%, 35%, 39%, 46%, 23%).

Стадия пахитены самая длительная в сперматогенезе и предшествует фазе конденсации и укорочения хромосом в диплотене, поэтому полученные данные свидетельствуют о более глубоких деструктивных изменениях эпителио-сперматогенного слоя. Необходимо отметить и тот факт, что более выраженные изменения

обнаруживаются и в процессе мейоза, так как количество практически всех типов сперматогенных клеток, входящих в состав клеточной ассоциации VI типа, значительно редуцировано (табл. 3).

Анализ фазы формирования сперматид свидетельствует о том, что количество ранних сперматид типа C<sub>A</sub> (клеточная ассоциация I типа), сперматид типов B<sub>о</sub> и B<sub>о</sub> (клеточные ассоциации III и IV типов) значительно уменьшено (соответственно, на 46%, 37% и 31%), в то время как показатель количества всех остальных типов сперматид хотя и имеет тенденцию к снижению, однако демонстрирует определенную стабильность. Это представляет особый интерес, поскольку в некоторых исследованиях нарушения фазы формирования обнаруживают в виде увеличения количества ранних сперматид типа B<sub>о</sub> с удлинёнными ядрами. Количест-

во поздних сперматид  $C_D$  демонстрирует тенденцию к уменьшению в клеточной ассоциации I типа, количество сперматид  $C_C$  – тенденцию к уменьшению в клеточной ассоциации VI типа (табл. 3). Это уменьшение сочетается со снижением количества ранних сперматид типа  $C_A$  в клеточной ассоциации I типа, сперматид типа  $B_O$  (клеточная ассоциация III типа) и  $B_0$  (ассоциация IV типа).

Полученные данные свидетельствуют о более глубоких структурно-функциональных процессах дезорганизации эпителио-сперматогенного слоя, вызванных нарушением регуляции в системе гипофиз–гонады.

В половых железах мужчин, умерших через 15 суток и более после ЧМТ, количество извитых семенных канальцев с недифференцированными клеточными ассоциациями составляет 43% от количества всех каналь-

цев на площади гистологического среза. Наряду с этим в половых железах мужчин данной группы отмечалось появление извитых семенных канальцев и даже групп таких канальцев, в которых полностью отсутствовали все сперматогенные клетки, сохранены были только клетки Сертоли, то есть канальцев с синдромом «только клетки Сертоли». Количество таких канальцев составляет 16% от количества канальцев на площади гистологического среза.

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 уменьшено на 51%, 40%, 58% и 71%, соответственно. При этом количество сперматогоний  $A_B$  во

Таблица 3 | Table 3

Цитологический профиль сперматогенеза в яичках мужчин, умерших через 6–9 суток после ЧМТ ( $M \pm m$ )Cytological profile of spermatogenesis in the testicles of men who died 6–9 days after TBI ( $M \pm m$ )

	Типы сперматогенных клеток   Types of spermatogenic cells	Типы клеточных ассоциаций   Types of cell associations					
		I	II	III	IV	V	VI
	Сустентоциты   Sustentacular cell	20,6±1,58	19,6±1,03	19,4±0,92	18,9±2,36	20,1±1,76	16,1±0,75
Сперматогонии   Spermatogonia	A темного типа ( $A_T$ )   A dark type ( $A_D$ )	4,81±1,19	4,11±0,83	3,1±0,69	2,79±0,36	4,44±0,68	2,99±0,48
	A бледного типа ( $A_B$ )   A pale type ( $A_p$ )	10,8±1,48	11,7±0,75	12,1±0,73	11,8±1,04	12,7±0,67	9,34±0,81
	Сперматогонии типа B   Spermatogonia type B	3,98±0,52	3,8±0,46	–	–	–	–
Первичные сперматоциты   Primary spermatocytes	Прелептотенные сперматоциты   Preleptotene spermatocytes	–	–	7,67±1,45	–	–	–
	Лептотенные сперматоциты   Leptotene spermatocytes	–	–	–	6,7±0,83	6,57±0,72	–
	Зиготенные сперматоциты   Zygotene spermatocytes	–	–	–	–	–	5,83±0,36
	Пахитенные сперматоциты   Pachytene spermatocytes	15,8±1,94	16,7±1,72	16,2±2,37	12±1,43	15±2,54	–
	Диплотенные сперматоциты   Diplotene spermatocytes	–	–	–	–	–	7,81±0,76
	Митозы   Mitoses	–	–	–	–	–	2,75±0,65
	Сперматоциты II порядка   Secondary spermatocytes	–	–	–	–	–	12,9±3,85
Ранние сперматиды   Early spermatids	Ранние сперматиды типа A   Early spermatids, type A	24,1±2,8	29,7±4,7	–	–	–	–
	Сперматиды типа B округлые ( $B_O$ )   Round spermatids, type B ( $B_O$ )	–	–	37,9±1,77	–	–	–
	Сперматиды типа B удлинённые ( $B_0$ )   Elongated spermatids, type B are ( $B_0$ )	–	–	–	39,1±1,57	–	–
Поздние сперматиды   Late spermatids	Сперматиды типа C   Spermatids, type C	–	–	–	–	52±7,43	21,7±3,26
	Поздние сперматиды типа D   Late spermatids, type D	35,2±4,84	27,6±3,98	–	–	–	–

всех шести типах ассоциаций снижено незначительно либо имеет значения, близкие к показателям группы сравнения (табл. 4). 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 на 60% и 49%, что свидетельствует о выраженных нарушениях процессов дифференцировки в фазе размножения (табл. 4).

Значительные нарушения сперматогенеза обнаруживаются в фазе роста первичных и вторичных сперматоцитов. Отмечено достоверное снижение количества лептотенных сперматоцитов (на 38%) в клеточной ассоциации IV типа, а также количества зиготенных, диплотенных сперматоцитов и вторичных сперматоцитов (соответственно, на 46%, 57% и 57%) в клеточной ассоциации VI типа, то есть в фазу созревания (рис. 3). Значительные изменения претерпевает количество прелептотенных сперматоцитов – уменьшение на 33% (клеточная ассоциация III типа) и пахитенных сперматоцитов (клеточные ассоциации I, II, III, IV, V типов), где их количество уменьшено, соответственно, на 79%, 67%, 57%, 49% и 70% (табл. 4).

Еще более существенные изменения наблюдаются в фазе формирования сперматид. Так, в I и II типах клеточных ассоциаций количество поздних сперматид  $C_D$  снижено, соответственно, на 88% и 66%. Количество сперматид  $C_C$  в V и VI типах клеточных ассоциаций уменьшено, соответственно, на 77% и 76%. Указанные изменения сопровождаются значительным снижением количества ранних сперматид, сперматид  $C_A$  в клеточных ассоциациях I и II типов (на 85% и 87%), а также сперматид  $B_0$  и  $B_0$  в клеточных ассоциациях III и IV типов (на 90% и 90%) (табл. 4).

Таким образом, анализ цитологического профиля сперматогенеза свидетельствует о том, что на поздних сроках после тяжелой 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 выявляются в фазе созревания и формирования сперматид во всех шести типах клеточных ассоциаций. В целом выявленные изменения на поздних сроках после тяжелой ЧМТ можно охарактеризовать термином «пестрая атрофия половых желез».

## Выводы

1. На ранних сроках после тяжелой черепно-мозговой травмы наибольшие изменения наблюдаются в эпителио-сперматогенном слое извитых семенных канальцев, выраженность дезорганизации которого прямо пропорциональна длительности течения травмы.

2. Начальные проявления нарушения сперматогенеза в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы

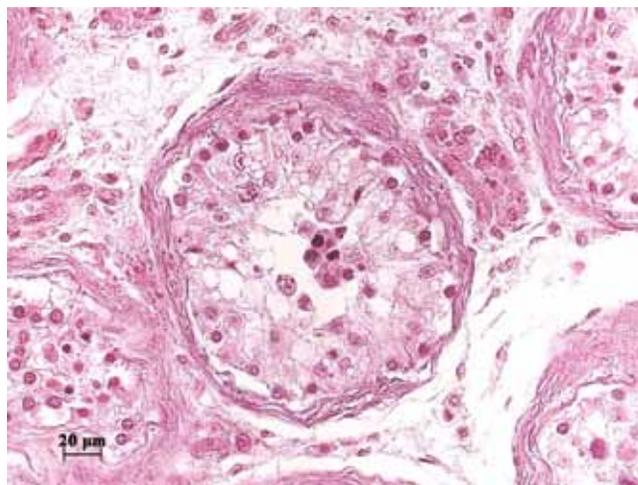


Рис. 2. Уменьшение количества сперматогоний типа Б, пахитенных сперматоцитов и поздних сперматид  $C_D$  в клеточной ассоциации I типа. Вакуолизация эпителио-сперматогенного слоя в виде зон «выпадения» сперматогенных клеток. Возраст пациента 22 года. 6–9 суток после черепно-мозговой травмы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

Fig. 2. Decrease in the number of B-type spermatogonia, Pachytenny spermatocytes and late  $S_D$  spermatids in the type I cell association. Vacuolation of the epithelial-spermatogenic layer in the form of zones of «loss» of spermatogenic cells. The patient is 22 years old. 6–9 days after traumatic brain injury. H&E stain,  $\times 400$

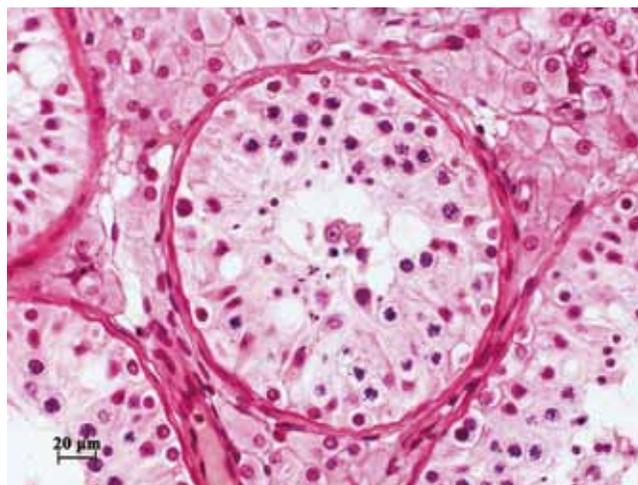


Рис. 3. Клеточная ассоциация VI типа. Уменьшение количества сперматогенных клеток, десквамация сперматоцитов II порядка. Возраст пациента 46 лет. Группа 15 суток и более после черепно-мозговой травмы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

Fig. 3. Cellular association of type VI. Decrease in the number of spermatogenic cells, desquamation of spermatocytes of the second order. The patient is 46 years old. 15 days or more after traumatic brain injury. H&E stain,  $\times 400$

выявлены в фазе формирования, в виде структурных и количественных изменений сперматид. Морфологическим показателем повреждения эпителио-сперма-

Таблица 4 | Table 4

**Цитологический профиль сперматогенеза в яичках мужчин,  
умерших через 15 суток и более после ЧМТ (M±m)**  
Cytological profile of spermatogenesis in the testicles of men who died 15 days or more after TBI (M±m)

	Типы сперматогенных клеток   Types of spermatogenic cells	Типы клеточных ассоциаций   Types of cell associations					
		I	II	III	IV	V	VI
	Суспендоциты   Sustentacular cell	16,8±0,57	17,4±0,15	20,6±1,19	20,1±0,98	19±0,14	18,1±0,28
Спермагонии   Spermatogonia	А темного типа (A <sub>т</sub> )   A dark type (A <sub>д</sub> )	2,8±0,14	2,77±0,4	6,05±2,18	4,09±1,08	2,8±0	2,35±0,36
	А бледного типа (A <sub>б</sub> )   A pale type (A <sub>р</sub> )	8,4±0,99	8,3±0,21	6,55±0,95	6,25±0,71	9,7±0,21	9,71±1,21
	Спермагонии типа Б   Spermatogonia type B	4,1±0,21	4,23±0,31	–	–	–	–
Первичные сперматоциты   Primary spermatocytes	Прелептонные сперматоциты   Preleptotene spermatocytes	–	–	4,9±1,06	–	–	–
	Лептонные сперматоциты   Leptotene spermatocytes	–	–	–	4,83±1,03	7,3±0,64	–
	Зиготенные сперматоциты   Zygotene spermatocytes	–	–	–	–	–	5,07±0,66
	Пахитенные сперматоциты   Pachytene spermatocytes	6±0,57	9,33±0,47	8,3±1,65	7,63±1,56	7,8±0,14	–
	Диплотенные сперматоциты   Diplotene spermatocytes	–	–	–	–	–	7,8±0,26
Митозы   Mitoses	Митозы   Mitoses	–	–	–	–	–	3±0
	Сперматоциты II порядка   Secondary spermatocytes	–	–	–	–	–	5,26±0,29
Ранние сперматиды   Early spermatids	Ранние сперматиды типа А   Early spermatids, type A	6,1±1,91	5,23±1,11	–	–	–	–
	Сперматиды типа Б округлые (B <sub>о</sub> )   Round spermatids, type B (B <sub>о</sub> )	–	–	6±1,37	–	–	–
	Сперматиды типа Б удлиненные (B <sub>д</sub> )   Elongated spermatids, type B are (B <sub>д</sub> )	–	–	–	5,61±0,79	–	–
Поздние сперматиды   Late spermatids	Сперматиды типа С   Spermatids, type C	–	–	–	–	11±0,42	5,89±0,43
	Поздние сперматиды типа Д   Late spermatids, type D	4,8±0,57	6,97±1,67	–	–	–	–

тогенного слоя является уменьшение числа сперматогенных клеток (вплоть до их полного исчезновения из семенных канальцев).

3. С длительностью течения черепно-мозговой травмы имеют наибольшую корреляцию нарушения фазы созревания (зиготенная, диплотенная стадии мейоза, количество фигур митотического деления), а также фазы роста (прелептонная, лептонная и пахитенная фазы роста первичных сперматоцитов). Относительной резистентностью к повреждению в фазе размножения обладают спермагонии типа А темные, что может явиться основой перспективы коррекции обнаруженных изменений.

#### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.В. Федотов, А.Ф. Астраханцев, Н.М. Крупнов.  
Сбор и обработка материала – А.В. Федотов, А.Ф. Астраханцев, М.П. Мазурова.  
Написание текста – А.В. Федотов, А.Ф. Астраханцев.  
Редактирование – А.В. Федотов, А.Ф. Астраханцев, Н.М. Крупнов.

#### Authors contribution

Conceived the study and designed the experiment – A.V. Fedotov, A.F. Astrakhantsev, N.M. Krupnov.  
Collected the data and performed the analysis – A.V. Fedotov, A.F. Astrakhantsev, M.P. Mazurova.  
Wrote the paper – A.V. Fedotov, A.F. Astrakhantsev.  
Edited the manuscript – A.V. Fedotov, A.F. Astrakhantsev, N.M. Krupnov.

**Литература/References**

1. Здравоохранение в России – 2019: Статистический сборник. Доступно по адресу: [https://gks.ru/bgd/regl/b19\\_34/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/b19_34/Main.htm)  
Health in Russia – 2019: The statistical collection. Available from: [https://gks.ru/bgd/regl/b19\\_34/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/b19_34/Main.htm)
2. *Кравцов Ю.И., Шевченко К.В., Четвертных В.А., Кравцова Е.Ю.* Дисрегуляция вегетативной, гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;2(113):4–8.  
*Kravtsov IuI, Shevchenko KV, Chetvertnykh VA, Kravtsova Elu.* Dysregulation of autonomic, hypophysis-adrenal and immune systems in patients with severe brain injury. S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry. 2013;2(113):4–8 (In Russ.).
3. *Древал А.В.* Репродуктивная эндокринология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 240 с.  
*Dreval AV.* Reproductivnaya ehndokrinologiya. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 240 p. (In Russ.).
4. *Лихтерман Л.Б., Потанов А.Д., Кравчук В.А., Охлопков В.А.* Классификация последствий черепно-мозговой травмы. Неврологический журнал. 1998;3(3):12–14.  
*Likhterman LB, Potanov AD, Kravchuk VA, Okhlopkov VA.* Klasifikatsiya posledstviy cherepno-mozgovoï travmy. The Neurological journal. 1998;3(3):12–14 (In Russ.).
5. *Карашева Б.Г., Кибрик Н.Д.* Черепно-мозговая травма и сексуальная функция: корреляция особенностей сексуальных расстройств и локализации патологического очага в головном мозге. Андрология и генитальная хирургия. 2013;4(14):53–57.  
*Karasheva BG, Kibrik ND.* Brain injury and sexual function: correlation between the features of sexual disorders and the site of a pathological focus in the brain. Andrology and genital surgery. 2013;4(14):53–57 (In Russ.).
6. *Johnsen SG.* Testicular biopsy score count—a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. Hormones. 1970;1(1):2–25. DOI: 10.1159/000178170.
7. *Милюков В.Е., Жарикова Т.С.* Критерии формирования возрастных групп пациентов в медицинских исследованиях. Клиническая медицина. 2015;11(93):5–11.  
*Milyukov VE, Zharikova TS.* Criteria for the formation of age groups of patients in clinical studies. Clinical medicine. 2015;11(93):5–11 (In Russ.).
8. *Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия: Руководство. Москва: Медицина, 1990. 384 с.  
*Avtandilov GG.* Medical morphometry: a guide. Moscow: Medicine, 1990. 384 p. (In Russ.).
9. *Саяпина И.Ю., Целуйко С.С., Доровских В.А.* Использование программы «ВидеоТест – Морфология 5.0» в оценке компенсаторно-приспособительных реакций органов мужской репродуктивной системы крыс. Информатика и системы управления. 2010;2(24):73–76.  
*Sayapina IYu, Tseluiko SS, Dorovskikh VA.* Ispol'zovanie programmy «VideoTesT – Morfologiya 5.0» v otsenke kompensatorno-prisposobitel'nykh reaktivnykh reaktsii organov muzhskoi reproduktivnoi sistemy krys. Information science and control systems. 2010;2(24):73–76 (In Russ.).
10. *Amann RP.* The cycle of the seminiferous epithelium in humans: a need to revisit? J of Androl. 2008;29(5):469–87. DOI: 10.2164/jandrol.107.004655.
11. Патент № 2665162 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/483 (2006.01), А61В 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.; заявитель РязГМУ. 7 с.  
Patent No. 2665162 C1 Russian Federation, IPC G01N 33/483 (2006.01), A61B 5/00 (2006.01). A method for diagnosing spermatogenesis disorders by determining the cytological profile: No. 2017123419: decl. 07/03/2017: publ. 08/28/2018/Astrakhansev AF, Mazurova MP, Fedotov AV, Papkov VG; applicant Ryazan State University. 7 p.
12. *Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А.* (ред.). Гистология, эмбриология, цитология: Учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 800 с.  
*Afanas'ev YuI, Yurina NA.* (eds.). Gistologiya, embriologiya, tsitologiya: Uchebnik. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 800 p. (In Russ.).
13. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. Москва: Практика, 1999. 459 с.  
*Glantz S.* Medical and biological statistics. Moscow: Praktika, 1999. 459 p. (In Russ.).

**Информация об авторах**

Александр Викторович Федотов – судебно-медицинский эксперт, заведующий медико-криминалистическим отделением ГБУ РО Бюро судебно-медицинской экспертизы.

Александр Федорович Астраханцев – доктор медицинских наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением Центральной клинической больницы «РЖД-Медицина».

Николай Михайлович Крупнов – кандидат медицинских наук, начальник ГБУ РО Бюро судебно-медицинской экспертизы.

Мария Павловна Мазурова – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом Центральной клинической больницы «РЖД-Медицина».

**Author information**

Aleksandr V. Fedotov – Forensic Medical Expert, Head of the Forensic Medical Department of the Ryazan Regional Bureau of Forensic Medical Expertise.

<https://orcid.org/0000-0001-8262-4439>

Aleksandr F. Astrakhansev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pathology Department, Central Clinical Hospital «RZD-Medicine».

<https://orcid.org/0000-0002-6385-0745>

Nikolai M. Krupnov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Ryazan Regional Bureau of Forensic Medical Expertise.

<https://orcid.org/0000-0002-5162-1662>

Mariya P. Mazurova – Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Central Clinical Hospital «RZD-Medicine».

<https://orcid.org/0000-0003-1693-0053>