

## Введение криоплаценты – перспективный путь восстановления мужской фертильности

UDC 616.697–085+618.36–018.1–089.843+612.592

S.M. GIBNER<sup>2</sup>, I.V. SUDARIKOV<sup>2</sup>, YA.O. MIROSHNIKOV<sup>\*1,2</sup>

## Cryopreserved Placenta Introduction as a Perspective Way to Recover Male Fertility

Исследована эффективность введения криоплаценты под кожу мошонки у 15 мужчин с бесплодием сочетанного генеза. Беременность наступила у 3-х бесплодных пар. При контрольном осмотре установлено улучшение показателей сперматогенеза у 9 из 11 пациентов.

Существенные изменения сперматогенеза имели место в подгруппе пациентов (7 мужчин) с выраженным секреторным компонентом бесплодия (концентрация сперматозоидов менее 20 млн/мл. В данной подгруппе отмечены в среднем трехкратное повышение концентрации сперматозоидов ( $p < 0,001$ ) и достоверное улучшение основных качественных показателей сперматогенеза: подвижность, процент некро- и тератоспермии ( $p < 0,05$ ). Установлено, что введение криоплаценты для стимуляции сперматогенеза целесообразно при секреторных формах бесплодия. Применение криоплаценты для улучшения качественных показателей сперматогенеза при нормальной концентрации сперматозоидов представляется сомнительным, поэтому этот вопрос нуждается в дальнейших исследованиях. Предложенный метод введения криоплаценты в мошонку не уступает традиционным. Осложнений после его использования не зафиксировано.

**Ключевые слова:** плацента, бесплодие, сперматогенез, клеточно-тканевая терапия.

Досліджена ефективність введення криоплаценти під шкіру мошонки у 15 чоловіків з безплідністю сочетаного генезу. Вагітність настала у 3-х безплідних пар. Після контрольного обстеження встановлено покращення показників сперматогенезу у 9 з 11 пацієнтів. Суттєві зміни сперматогенезу мали місце в підгрупі пацієнтів (7 чоловіків) із вираженим секреторним компонентом безплідності (концентрація сперматозоїдів менш 20 млн/мл). У даній підгрупі встановлені в середньому трьохкратне підвищення концентрації сперматозоїдів ( $p < 0,001$ ) та достовірне покращення основних якісних показників сперматогенезу: рухливість, відсоток некро- та тератоспермії ( $p < 0,05$ ). Доведно, що введення криоплаценти для стимуляції сперматогенезу є доцільним при секреторних формах безплідності. Застосування криоплаценти для покращення якісних показників сперматогенезу при нормальній концентрації сперматозоїдів уявляється сумнівним, тому це питання потребує подальших досліджень. Запропонований метод введення криоплаценти в мошонку не поступається традиційним. Ускладнень після його застосування не зафіксовано.

**Ключові слова:** плацента, безплідність, сперматогенез, клітинно-тканинна терапія.

There was examined an efficiency of cryopreserved placenta implantation under scrotum skin in 15 persons with sterility of combined genesis. Pregnancy in sterile couple is observed in 3 cases. Significant spermatogenesis improvement was noticed among 9 out of 11 patients subjected to the control examination. The most significant changes of spermatogenesis took place in a subgroup of males with an expressed secretory of sterility (concentration less 20 mln /ml, 7 patients). This subgroup is marked for the average thrice-repeated increase of spermatozoa concentration ( $p < 0,001$ ) and reliable improvement of principal qualitative spermatozoa indices: motility, percent of necro- and teratospermia ( $p < 0,05$ ). We consider the cryopreserved placenta implantation for spermatogenesis stimulation to be the most pertinent during secretory types of sterility; the pertinence of using cryopreserved placenta for improving qualitative spermatogenesis indices under normal spermatozoa concentration appears to be dubious, so this issue demands thorough research. The suggested method of implantation into the scrotum does not yield traditional methods of implantation. No complications after its applicaton are observed.

**Key-words:** placenta, sterility, spermatogenesis, cell and tissue therapy.

Бесплодие супружеской пары является одной из наиболее актуальных проблем современной андрологии и гинекологии. По данным ВОЗ каждая 6-я супружеская пара страдает бесплодием [1]. К современной терапии бесплодия относятся методы восстановления естественной фертильности

Infertility of married couple is one of the most actual problems of contemporary andrology and gynecology [1]. According to the WHO data each 6<sup>th</sup> married couple suffers from infertility. The methods recovering natural fertility (hormonal and non-hormonal stimulations, physiotherapy etc) and assisted reproductive techniques

<sup>1</sup>Городской специализированный центр семейного здоровья и андрогинекологии

<sup>2</sup>Киевский филиал ГП "МНЦ криобиологии и криомедицины НАН, АМН, МОЗ Украины"

\* Автор, которому необходимо направлять корреспонденцию: Соломенский р-он, пр. Комарова, 3, корпус 12, г. Киев, Украина; тел.: +38 067 502 3864

<sup>1</sup>Municipal Specialized Center of Family Health and Androgynecology (MSCFHA), Kiev, Ukraine

<sup>2</sup>Kiev Branch of the Interdepartmental Center of Cryobiology & Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Academy of Medical Sciences and Ministry of Health Care of Ukraine

\* To whom correspondence should be addressed: Solomenskiy district, 3, Komarova ave., building 12, Kiev, Ukraine; tel.: +38 067 502 3864

(гормональная и негормональная стимуляция, физиотерапия и др.) и вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), принципиальным отличием которых является оплодотворение *in vitro* [2]. Однако существующие методы лечения бесплодия малоэффективны: гормональная стимуляция обеспечивает зачатие и доношивание ребёнка только в 5% случаев секреторного бесплодия [3]; негормональная стимуляция, физиотерапия успешны преимущественно при экскреторных формах мужского бесплодия; методики ВРТ имеют положительный результат в 40% случаев [4]. Таким образом, более чем в половине всех бесплодных браков арсенал методов, имеющихся в распоряжении врачей-репродуктологов, не приводит к желанному результату – рождению здорового ребёнка. Такая ситуация имеет тяжёлые моральные, социальные и демографические последствия, нередко приводит к распаду семьи, поэтому поиск новых, более эффективных методов терапии бесплодия относится к первоочередным задачам сексуальной медицины.

Клеточно-тканевая терапия (КТТ) – новое перспективное направление, используемое для восстановления естественной фертильности [5], основанное на уникальном сочетании клинико-биологических эффектов [6]. Известно, продукты эмбриофетоплацентарного комплекса (ПЭФПК), используемые в КТТ, по сравнению с донорскими клетками и тканями постнатального периода обладают меньшей иммуногенностью, меньшей степенью экспрессии молекул адгезии и могут дифференцироваться в зависимости от микроокружения [7]. Действие ПЭФПК осуществляется за счёт взаимодействия с целостной нейроиммуноэндокринной системой (НИЭС) организма – “золотого треугольника” гомеостаза [8], ведущую роль в которой осуществляют цитокины, способные действовать местно и дистантно [9], обладающие плеiotропизмом. Прямое использование цитокинов в лечении той или иной патологии зачастую сопряжено с непредсказуемыми последствиями и парадоксальными реакциями, опасными для пациента, поэтому большинство авторов предлагают модулирующий принцип применения цитокинов, подобный антигомотоксическим принципам [10]. Принцип модулирующего воздействия лежит в основе КТТ. Фактически точкой приложения КТТ, в отличие от традиционной фармакотерапии, является не определённая функция (клон, рецептор), а межфункциональные (межклональные) взаимодействия [5].

Одним из наиболее изученных и широко применяемых ПЭФПК является плацента, действующая за счёт продукции цитокинов, мета-

(ARTs) the principle distinction of which is fertilization *in vitro* are referred to contemporary therapies of infertility [2]. However the existing methods for treating infertility are slightly effective: hormonal stimulation provides the conceiving and carrying-out of a baby only in 5% cases of secretory infertility [3]; non-hormonal stimulation, physiotherapy succeed mainly at excretory forms of male infertility; ARTs result positively in 40% cases [4]. Thus for more than a half of cases of infertile marriages the arsenal of methods being in disposal of physicians-reproductiveologists does not lead to a desired results, birth of healthy baby. This situation has hard moral, social and demographic consequences, often result in the family decay, therefore search for new more effective therapeutic methods for infertility treatment is considered as primary tasks of sexual medicine.

Cell and tissue therapy (CTT) is a new perspective approach used for recovery of natural fertility [5], it is based on unique combination of clinical and biological effects [6]. It is known that the products of embryo fetoplacental complex (PEFPC) used in CTT if compared with the donor's cells and tissues of postnatal period possess less immunogeneity, lower expression of adhesion molecules and they may differentiate depending on microenvironment [7]. The effect of PEFPC is accomplished due to the interaction with integral neuroimmune endocrine system (NIES) of an organism, the gold triangle of homeostasis [8], where the leading role belongs to cytokines, capable of acting both locally and distantly [9] and possessing pleiotropism. The direct use of cytokines in treatment of a pathology is frequently associated to unpredictable consequences and paradox reactions, dangerous for a patient, therefore the majority of authors propose a modulating principle of cytokine application, similar to anti-homotoxic ones [10]. The principle of modulating effect is laid into the base of CTT. Actually the CTT application point in contrast to traditional pharmacological therapy is not a determined function (clone, receptor), but inter-functional (inter-clonal) relationships [5].

One of the most studied and widely applied PEFPC is placenta tissue acting due to the production of cytokines, metabolites, hormones and other biologically active substances (chronic somatotropin, gonadotropin, placental lactogen, prolactin, thyreotropic and adrenocorticotrope hormones, hypothalamic thyreo- and luteonising factors etc.) [5]. Placenta renders modulating effect on immune system, in particular, on helper-suppressor interactions via neuropeptides similar to encephalins and endorphins [3] as well as hemopoiesis. Active biological regulators of placental tissue (cytomedines) likely interact directly with macromolecules of enzymes and the receptors of NIES cells, the ligands of those they are.

болитов, гормонов и других биологически активных веществ (хорионический соматотропин, гонадотропин, плацентарный лактоген, пролактин, тиреотропный и адренкортикотропный гормоны, гипоталамические тирео- и лютеорилизинговые факторы и др.) [5]. Плацента оказывает модулирующее влияние на иммунную систему, в частности на хелперно-супрессорные взаимоотношения, через нейропептиды, подобные энкефалинам и эндорфинам [3], а также на гемопоэз [11]. Возможно, активные биорегуляторы плацентарной ткани (цитомедины) прямо взаимодействуют с макромолекулами энзимов и рецепторами клеток НИЭС, лигандами которых они являются [5].

Известно, что, существуют взаимосвязь и взаимозависимость для обеспечения гомеостаза НИЭС, контролирующей важные функции организма, в том числе сперматогенез и сексуальную функцию. В отличие от традиционной гормональной терапии при введении плаценты, создаются условия для формирования целостной модулированной в оптимальном режиме гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичковой оси. Кроме того, при оценке биологической активности ПЭФПК установлено сходство механизмов действия и эффектов КТТ, так называемой генной терапии. Клеточно-тканевая терапия может быть альтернативой терапии “генного переноса”, применение которой чрезвычайно затруднено в клинической практике [5].

Цель работы – исследование влияния введения криоплаценты на основные параметры сперматогенеза и уровень половых гормонов у мужчин с бесплодием; изучение эффективности введения криоплаценты при лечении мужского бесплодия.

### **Материалы и методы**

В Городском специализированном центре семейного здоровья и андрогинекологии (ГСЦСЗ и АГ) 15 мужчинам с сочетанным бесплодием была введена криоплацента. Согласно Постановлению № 164 Кабинета министров Украины от 18.02.2006 г. Центр включен в перечень учреждений здравоохранения, имеющих право на применение тканевой терапии в лечебных и научных целях. Все пациенты, средний возраст которых 33,1±1,9 года, дали информированное согласие на введение криоплаценты. Продолжительность бесплодия пациентов составляла в среднем 3,1±0,7 года.

Учитывая данные литературы о повышении эффективности трансплантации при непосредственном введении тканевого материала в орган-мишень [12] и модифицируя классическую методику трансплантации в верхнелатеральный квадрант ягодицы, мы применили “подсадку” плаценты под кожу мошонки. Выполняли продоль-

It is known that there is a tight bond and relationship for providing NIES homeostasis, controlling an organism important functions, including spermatogenesis and sexual function. In contrast to traditional hormonal therapy when introducing the placenta we create the conditions for the formation of integral modulated in an optimal regimen hypothalamus-hypophysis-adrenal-testicular axis. Unlike traditional hormone therapy when estimating biological activity of PEFPC there has been established the similarity of effect mechanisms and those for КТТ, so-called gene therapy. Cell-tissue therapy may be an alternative to the therapy of “gene transfer”, application of which is quite complicated in clinical practice [5].

The research aim is the studying of the effect of cryopreserved placenta on basic spermatogenesis parameters and the level of sexual hormones in infertile men; investigation of the efficiency of cryopreserved placenta introduction when treating male infertility.

### **Materials and methods**

At Municipal Specialized Center of Family Health and Androgynecology (MSCFHA) 15 men with combined infertility were introduced with cryopreserved placenta. According to the resolution N 164 of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated of 18.02.2006 the Center is included into the list of health care establishments authorized to apply tissue therapy with therapeutic and scientific purposes. All the patients with an average age of 33.1±1.9 years gave the informed consent for the introduction of cryopreserved placenta. Infertility duration made in average 3.1±0.7 years.

Taking into account the literature data on the rise of transplantation efficiency at direct introduction of tissue materials into the target organ [12] and by modifying the classic method of transplantation into upper non-lateral quadrant of buttock we applied “the engraftment” under scrotum skin. There was made a lateral section of skin and subcutaneous fat of scrotum, with blunt way a subcutaneous pocket was formed, wherein a therapeutic dose of cryopreserved placenta was plunged. After coagulation of vessels the wound was sutured and hemostasis was controlled. In post-operative period a recovery physiotherapy (Darsonval currents, rectal sonic phoresis, laser therapy) was prescribed.

When observing the patients there were taken into account the complies, anamnesis, physical observation (with the signs of displasia dopplerography of testes was prescribed to avoid ischemic factor), the spermogram was studied by the WHO criteria, infections transmitted sexually were diagnosed with PCR, also the levels of testosterone, prolactin, estradiol, follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) of peripheral blood were tested. In case of finding of inflammation at preliminary stage the

ный разрез кожи и подкожной клетчатки мошонки, тупым путём формировали подкожный карман, в который помещали одну лечебную дозу криоплаценты. После коагуляции сосудов рану ушивали и контролировали гемостаз. В послеоперационный период назначалась восстановительная физиотерапия (токи Дарсонваля, ректальный фонофорез, лазеротерапия).

При обследовании пациентов учитывали жалобы, анамнез; проводили физикальное обследование с обязательной оценкой состояния паховых каналов (при признаках дисплазии назначали доплерографию яичек для исключения ишемического фактора); исследовали спермограмму по критериям ВОЗ; методом ПЦР диагностировали инфекции, передающиеся половым путём; исследовали уровень тестостерона (Т), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Э2), фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов периферической крови. В случае обнаружения воспалительного процесса на подготовительном этапе проводили saniрующее комплексное лечение, а при наличии ишемического фактора – пластику паховых каналов. Обязательным условием для введения криоплаценты было отсутствие реакции на гормональную и негормональную стимуляцию сперматогенеза в течение 6 месяцев. Контрольное обследование проводилось через 2,5-3 месяца после введения криоплаценты.

### Результаты и обсуждение

У всех пациентов (15 человек) побочных эффектов, осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось. Проведено контрольное обследование 11 пациентов, у остальных отмечено: 1 – наступление беременности у жены; 2 – беременность у жен не наступила вследствие трубной непроходимости; 1 – прекращение наблюдения из-за перемены места жительства.

При анализе динамики спермограмм 11 наблюдавшихся была выделена подгруппа 1 (7 человек) с явным секреторным компонентом бесплодия (концентрация сперматозоидов менее 20 млн/мл), в которой явное улучшение сперматогенеза наступило у всех пациентов. Данные сравнительного статистического анализа спермограмм пациентов подгруппы 1 до и после введения криоплаценты приведены в табл.1.

Подгруппа 2, которую составили остальные 4 мужчины, имела такие результаты: 1 – отказ от повторной сдачи эякулята в связи с наступлением беременности у жены; 1 – явное улучшение сперматогенеза после коррекции обнаруженного сосудистого фактора (варикоцеле и грыжа), повышение концентрации сперматозоидов с 28 до 150 млн/мл,

scanning complex treatment was performed and in the presence of ischemic factor the plastics of inguinal canals was done. The mandatory condition for cryopreserved placenta introduction was the absence of reaction to non-hormonal stimulation of spermatogenesis for 6 months in 2.5-3 months after cryopreserved placenta introduction.

### Results and discution

In all the patients (15 persons) no side effects, complications in post-operative period were found. The performed control studies of 11 persons, the rest had such results: 1 – the pregnancy onset in a wife; 2 – pregnancy in wives did not start due to tubal blocking; 1 – termination of observation due to change of the residence place.

During analysis of the dynamics of spermograms from 11 patients under study there were selected 7 ones, comprising a subgroup with an evident secretory infertility component.

The data of comparative statistic analysis of spermograms of patients of the subgroup 1 prior to and after introduction of cryopreserved placenta are given in Table 1.

The subgroup 2 comprising the four rest men had the following results: 1 – the rejection to provide a repeated ejaculate due to the pregnancy onset; 1 – apparent improvement of spermatogenesis after the found vascular factor (ramex and hernia), an increased concentration of spermatozoa from 28 to 35 mln/ml, slight

**Таблица 1.** Влияние введения криоплаценты на фертильность мужчин с секреторным бесплодием по данным спермограмм (n=7; M±m)

**Table 1.** Effect of cryopreserved placenta introduction on fertility of males with secretory infertility on the data of spermograms (n=7, M±m)

Показатели сперматогенеза Spermatogenesis indicators	Данные введения Introduction data	
	до prior to	после after
Объём эякулята, мл Ejaculate volume, ml	4,7±1,3	4,9±0,8
Концентрация, млн/мл Concentration, mln/ml	4,7±1,3	14,6±1,7*
Юличество, млн/эякулят Amount, mln/ejaculate	25,7±11,3	75,1±18,8
Подвижность (a + b), % Motility, (a + b), %	15,5±5,8	32,2±6,8
Некроспермия, % Necrospermia, %	34,6±13,5	63,8±5,8
Тератоспермия, % Teratospermia, %	63,9±12,6	29,3±5,5

**Примечание:** \* – различия достоверны относительно результатов до имплантации.

**Notes:** \* – differences are statistically significant in respect of the results prior to implantation.



незначительное изменение качественных характеристик сперматогенеза; 2 – улучшение сперматогенеза не наблюдалось.

Анализ данных табл. 1 свидетельствует о выраженном положительном влиянии введения криоплаценты на секреторный компонент сперматогенеза – концентрацию ( $P < 0,001$ ) и, отчасти, на общее количество сперматозоидов. Приведенные показатели зависят от состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичковой оси, о которой шла речь выше. Качественные показатели сперматогенеза (подвижность, удельный вес живых и морфологически нормальных сперматозоидов) также улучшились в исследуемой группе ( $P < 0,05$ ). Мы полагаем, что такая картина связана с тем, что концентрация сперматозоидов – параметр, более запрограммированный гормонально-рецепторными взаимодействиями, которые являются основной точкой приложения тканевой терапии. Качественные показатели сперматогенеза зависят от многих факторов (состояния предстательной железы и семенных пузырьков, наличия инфекций, воспалительных процессов, токсических воздействий, нервно-психического состояния, регулярности половой жизни и др.), поэтому они более лабильны и уязвимы.

Сравнительный анализ эффективности введения криоплаценты [4] показал, что введение под кожу мошонки по эффективности не уступает традиционной методике. Сравнительный анализ статистических данных приведен в табл. 2.

Установлено, что в группе пациентов ГСЦСЗиАГ (г. Киев) сперматогенез угнетён в большей степени ( $P1 < 0,01^*$ ), однако введение криоплаценты обеспечило в среднем 3-кратное увеличение концентрации сперматозоидов, как и в группе сравнения. Показатели подвижности и тератоспермии изменились примерно одинаково. Мы считаем, что преимуществом предложенной методики являются более оптимальные условия заживления операционной раны, учитывая гистологические и физические характеристики кожи мошонки.

Анализ состояния 4-х пациентов, у которых исходные показатели концентрации сперматозоидов были меньше 20 млн/мл, показал следующее: у жены 1 пациента наступила беременность; у 1 пациента при нормальной концентрации сперматозоидов их подвижность увеличилась в 2 раза; у 2 – качественные показате-

changes of qualitative characteristics of spermatogenesis; 2 – improved spermatogenesis was not observed.

Analysis of the data of Table 1 testify to a manifested effect of cryopreserved placenta implantation on secretory component of spermatogenesis, concentration ( $P < 0.001$ ) and partially on general number of spermatozoa. The presented indices depend on the state of abovementioned hypothalamus-hypophysis-adrenal-testicular axis. Qualitative indices of spermatogenesis (motility, specific weight of living and morphologically normal spermatozoa) also improved in the studied group, with less extent of statistical significance ( $P < 0.05$ ). We believe that this picture is related to the fact that the concentration of spermatozoa, the parameter being is more programmed with hormonal-receptor interactions being the basic point of application of tissue therapy. Qualitative indices of spermatogenesis depend on many factors (the state of prostate and seminal vesicles, presence of infections, inflammatory processes, toxic effects, nerve-psyche state, regular sexual life etc.) therefore they are more labile and vulnerable.

Comparative analysis of the efficiency of cryopreserved placenta introduction [4] has demonstrated that introduction under scrotum skin was not highly competitive by the efficiency to traditional methods. Comparative analysis of statistically data are presented in Table 2.

It has been established that in the group of MSCFHA (Kiev) patients under study the spermatogenesis is

**Таблица 2.** Динамика сперматогенеза после применения криоплаценты при секреторном бесплодии в зависимости от места введения

**Table 2.** Spermatogenesis dynamics after application of cryoplacenta at secretory infertility depending on introduction site

Показатели сперматогенеза Spermatogenesis indices	Данные введения Introduction data			
	ГСЦСЗ и АГ (n = 7) MSCFHA (n = 7)		ИПКиК (n = 18) IPC&C (n = 18)	
	до prior to	после after	до prior to	после after
Концентрация, млн/мл Concentration, mln/ml	4,7±1,3	14,6±1,7 p<0,001*	14,8±2,6 p1<0,01*	35,6±2,3 p<0,001*
Подвижность, (a + b), % Motility, (a + b), %	15,5±5,8	32,2±6,8 p<0,05*	18,1±3,1	52,6±0,63 p<0,01*
Тератоспермия, % Teratospermia, %	63,9±12,6	29,3±5,5 p<0,05*	63,9±7,1	36,6±4,3 p<0,05*

**Примечание:** P – достоверность различий до и после имплантации; P1 – достоверность различий исходной концентрации сперматозоидов между группами; \* – различия достоверны до и после имплантации; \*\* – различия исходной концентрации сперматозоидов между группами достоверно.

**Notes:** P – statistically significant differences prior to and after implantation; P1 – statistically significant differences of initial concentration of spermatozoa between the groups; \* – differences prior to and after implantation; \*\* – differences of initial concentration of spermatozoa between the groups.

**Таблица 3.** Динамика гормонального профиля до и после введения криоплаценты (n=11, M±m, нг/мл)

**Table 3.** Dynamics of hormonal profile prior to and after cryopreserved placenta introduction

Гормон Hormone	Данные введения Introduction data	
	до prior to	после after
ПРА Prolactin	10,1±2,5	12,5±3,1
ФСГ FSH	5,1±0,8	7,2±2,0
ЛГ LH	4,5±0,8	4,1±1,0
Т Testosterone	17,2±3,3	18,5±2,7

тели сперматогенеза существенно не изменились. Таким образом, улучшение сперматогенеза наступило у 9 из 11 пациентов (82%).

Следует отметить, что при явном секреторном компоненте бесплодия (концентрации сперматозоидов менее 20 млн/мл) положительная динамика сперматогенеза отмечена у всех пациентов. Решение вопроса о целесообразности введения криоплаценты при изолированных качественных нарушениях сперматогенеза требует дальнейших исследований. Можно предположить, что существует “зона рациональной стимуляции” т.е. границы показателей сперматогенеза и состояния механизмов его регуляции, которые наиболее подвластны стимуляции методами тканевой терапии. Определение чётких параметров этой зоны и соответственно дифференцированных показаний для назначения криоплаценты при мужском бесплодии – задача дальнейших исследований.

Анализ динамики гормонального профиля, приведенный в табл. 3, показал, что концентрация гормонов в периферической крови достоверно не изменилась.

Мы полагаем, что установленная динамика гормонального профиля свидетельствует о том, что “мишенью” КТТ являются более тонкие компоненты НИЭС (свободный тестостерон, дигидротестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны), исследование которых, как правило, остаётся за пределами внимания врача-репродуктолога. Возможно, что точкой приложения КТТ могут быть и иммунные медиаторы НИЭС (цитокины).

### Выводы

Тканевая терапия является перспективным методом восстановления естественной мужской фертильности и занимает промежуточную клинико-экономическую нишу между традиционными

suppressed in a greater extent ( $P < 0.01^*$ ), but nevertheless the introduction of cryopreserved placenta provided in average 3-fold increase of spermatozoa concentration, as well as in the comparison group. The indices of motility and teratospermia changed approximately in the same way. We believe that the advantage of proposed method is more optimal conditions of healing of operational wound taking into consideration histological and physical characteristics of scrotum skin.

Analysis of the state dynamics of 4 patients having initial indices of spermatozoa concentrations less than 20 mln/ml has shown: the pregnancy started in 1 patient's wife; 1 patient under normal spermatozoa concentration their motility increased twice; for 2 qualitative indices of spermatogenesis significantly did not change. Thus, an improved spermatogenesis started in 9 among 11 patients (82%).

It should be noted that at evident secretory component of infertility (spermatozoa concentration less than 20 mln/ml) a positive dynamics of spermatogenesis is noted in all patients. The solving of the task on the expediency on cryopreserved placenta introduction at isolated qualitative disorders of spermatogenesis requires further studies. One may suppose that there is “the zone of rational stimulation”, i.e. the limits of spermatogenesis indices and state of its regulation mechanisms, which are the most subjected to stimulation by tissue therapy methods. The finding out of distinct parameters of this zone and correspondingly differentiated indications for prescribing cryopreserved placenta at male infertility is the task of further studies.

The analysis of dynamics of hormone profile presented in Table 3 has shown that statistically significant changes of hormones concentrations in peripheral blood did not start.

We believe that the established dynamics of hormonal profile testify to the fact that the “target” of CTT is more intimate components of NIES, free testosterone, dihydrotestosterone, globulin, binding sexual hormones, the studies of those as a rule remains beyond the attention of the physician-reproductologist. It is possible, that the point of application of CTT may be immune mediators of NIES (cytokines).

### Conclusions

Tissue therapy is a perspective method of recovering natural male fertility and occupies intermediate clinical and economical niche between traditional methods of spermatogenesis stimulation and assisted reproductive techniques *in vitro*.

Cryoplasenta implantation under scrotum skin is highly competitive with the efficiency of the traditional implantation methods, that is confirmed with an improved spermatogenesis in 82% of patients.

An absolute indication for prescribing the cryopreserved placenta is secretory infertility with the

методами стимуляции сперматогенеза и вспомогательными репродуктивными технологиями *in vitro*.

Имплантация криоплаценты под кожу мошонки не уступает по эффективности традиционным методам имплантации, о чем свидетельствует улучшение показателей сперматогенеза у 82% пациентов.

Абсолютным показанием для назначения криоплаценты является секреторное бесплодие с концентрацией сперматозоидов менее 20 млн/мл, использование плаценты обеспечивает в среднем 3-кратное увеличение концентрации. Целесообразность применения криоплаценты для улучшения качественных показателей сперматогенеза при экскреторных вариантах бесплодия (при нормальной концентрации сперматозоидов) требует дальнейших исследований.

Соблюдение принципа парности (учёт женского фактора бесплодия и своевременная его коррекция) значительно повышает эффективность лечения.

### Литература

1. *Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы* / Под ред. Э. Нишлага, Г. М. Бере.– М.: МИА, 2005.– 554 с.
2. *Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П.* Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства.– Киев: Наук. думка, 1998.– 316 с.
3. *Гольцев А.Н., Останкова Л.В., Луценко Е.Д. и др.* Ответ лимфогемопоетической системы организма на введение продуктов фетоплацентарного комплекса // Пробл. криобиологии.– 2000.– №2.– С. 15-30.
4. *Грищенко В.И., Геродес А.Г., Алипова Е.К. и др.* Трансплантация криоконсервированной плацентарной ткани при нарушениях сперматогенеза у мужчин // Пробл. криобиологии.– 2001.– №3.– С. 91-92.
5. *Грищенко В.И., Гольцев А.Н.* Трансплантация продуктов эмбриофетоплацентарного комплекса. От понимания механизма действия к повышению эффективности применения // Пробл. криобиологии.– 2002.– №1.– С. 54-84.
6. *Грищенко В.И., Сандомирский Б.П.* Концепция клеточной терапии // Пробл. криобиологии.– 2000.– №1.– С. 3-7.
7. *Зубов А.Д.* Пункционное введение фетального клеточного материала в орган-мишень как способ повышения эффективности трансплантации // Пробл. криобиологии.– 2001.– №3.– С. 83-89.
8. *Buchter D., Behre H.M, Kliesch S. et al.* Pulsative GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases // Eur. J. Endocrinol.– 1998.– Vol. 139, N26.– P. 298-303.
9. *Bruckert E.* How frequent is unintentional childlessness in Germany? //Androl.– 1991.– Vol. 23.– P. 245-250.
10. *Ignatieva G. A.* Immune system and pathology // Zhurnal patofiziologii i eksperimentalnoy meditsiny.– 1997.– N4.– P.26-37.
11. *Home C. H., Nisbet A. D., Hooper D. C. et al.* Pregnancy proteins: a review // Invest. Cell. Pathol.– 1979.– Vol. 2, N3.– P. 217-431.
12. *Palermo G.D., Cohen J., Alikani M. et al.* Intracytoplasmic sperm injection: a novel treatment for all forms of male factor infertility // Fertil Steril.– 1995.– Vol. 63, N6.– P. 1231-1240.
13. *Popovich S. A.* Antioxomotoxic therapy-bridge between traditional medicine and homeopathy // Doctor.– 2001.– N1.– P. 64.

Поступила 30.05.2007

spermatozoa concentrations of less than 20 mln/ml, use of placenta provides in average three-fold rise in concentration. The expediency of cryopreserved placenta application for improvement of qualitative parameters of spermatogenesis at excretory infertility variants (at normal spermatozoa concentration) requires further studies.

Meeting the principle of twoness (taking into account the factor of infertility and its timely correction) significantly increases the treatment efficiency.

### References

1. *Andrology. Male health and dysfunction of reproductive system?* Ed. By E. Nishlag, G.M. Bere.– Moscow.: MIA, 2005.– 554 p.
2. *Voziyanov A.F., Butenko A.K., Zak K.P.* Cytokines. Biological and anti-tumor properties.– Kiev.– Naukova dumka, 1998.– 316 p.
3. *Goltsev A.N., Ostankova, L.V., Lutsenko E.D. et al.* Response of lymphohemopoietic system of an organism to introduction of the products of fetoplacental complex// Problems of Cryobiology.– 2000.– N2.– P. 15-30.
4. *Grischenko V.I., Gerodes A.G., Alipova E.K. et al.* Transplantation of cryopreserved placental tissue at the disorders of spermatogenesis in males// Problems of Cryobiology.– 2001.– N3.– P. 91-92.
5. *Grischenko V.I., Goltsev A.N.* Transplantation of products of embryofetoplacental complex. From understanding of effect mechanism to arise in application efficiency//Problems of Cryobiology.– 2002.– N1.– P. 54-84
6. *Grischenko V.I., Sandomirsky B.P.* Cell therapy conception // Problems of Cryobiology.– 2000.– N1.– P. 3-7.
7. *Zubov A.D.* Paracentetic injection of foetal cell material into target organ as a way for transplantation efficiency increasing// Problems of Cryobiology.– 2001.– N3.– P. 83-89.
8. *Buchter D., Behre H.M, Kliesch S. et al.* Pulsative GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases // Eur. J. Endocrinol.– 1998.– Vol. 139, N26.– P. 298-303.
9. *Bruckert E.* How frequent is unintentional childlessness in Germany? //Androl.– 1991.– Vol. 23.– P. 245-250.
10. *Ignatieva G. A.* Immune system and pathology // Zhurnal patofiziologii i eksperimentalnoy meditsiny.– 1997.– N4.– P.26-37.
11. *Home C. H., Nisbet A. D., Hooper D. C. et al.* Pregnancy proteins: a review // Invest. Cell. Pathol.– 1979.– Vol. 2, N3.– P. 217-431.
12. *Palermo G.D., Cohen J., Alikani M. et al.* Intracytoplasmic sperm injection: a novel treatment for all forms of male factor infertility // Fertil Steril.– 1995.– Vol. 63, N6.– P. 1231-1240.
13. *Popovich S. A.* Antioxomotoxic therapy-bridge between traditional medicine and homeopathy // Doctor.– 2001.– N1.– P. 64.

Accepted in 30.05.2007.