

## Влияние препаратов Простатилен® АЦ и Простатилен® на уровень антиспермальных антител в эякуляте при лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции

С.Х. Аль-Шукри<sup>1</sup>, С.В. Петленко<sup>2</sup>, С.Ю. Боровец<sup>1</sup>, М.А. Рыбалов<sup>1</sup>, И.В. Сорока<sup>3</sup>, Н.И. Стукань<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра урологии с курсом урологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 17, корп. 54;

<sup>2</sup>отдел клинических исследований ЗАО «Медико-биологический научно-производственный комплекс «Цитомед»; Россия, 191023, Санкт-Петербург, Мучной пер., 2;

<sup>3</sup>урологическое отделение Научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; Россия, 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3

Контакты: Сергей Юрьевич Боровец sborovets@mail.ru

**Цель исследования** – сравнительная оценка эффективности воздействия препаратов Простатилен® АЦ, суппозитории ректальные, и Простатилен®, суппозитории ректальные, 30 мг, на уровень антиспермальных антител в эякуляте при лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции.

**Материалы и методы.** Обследовано 98 мужчин в возрасте 25–45 лет с верифицированным диагнозом хронического абактериального простатита и связанными с ним нарушениями репродуктивной функции. Пациенты получали лечение и обследовались в режиме амбулаторно-поликлинической практики в 2 специализированных исследовательских центрах. Пациенты основной группы (n = 49) получали терапию Простатиленом® АЦ, контрольной (n = 49) – Простатиленом®. У всех больных до и после курса терапии определяли уровень антиспермальных антител – тест на антитела на сперматозоидах (смешанная антиглобулиновая реакция, mixed antiglobulin reaction, (MAR-тест)). Проводили сравнение полученных данных.

**Результаты.** При первичном обследовании наличие в эякуляте антиспермальных антител в основной группе определялось у 43 (87,8 %) пациентов, а в контрольной – у 40 (81,6 %). После лечения установлено, что препарат сравнения Простатилен® не оказал влияния на уровень антиспермальных антител в эякуляте. Лечение Простатиленом® АЦ привело к уменьшению уровня антиспермальных антител в эякуляте. При заключительном обследовании число больных с наличием в эякуляте антиспермальных антител уменьшилось на 11 (22,4 %) человек и составило 17 (34,6 %) пациентов.

**Заключение.** Препарат Простатилен® АЦ в отличие от Простатилена® обладает способностью снижать уровень антиспермальных антител в эякуляте пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции.

**Ключевые слова:** антиспермальные антитела, смешанная антиглобулиновая реакция, Простатилен® АЦ, хронический абактериальный простатит, нарушения репродуктивной функции

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-1-40-43

### Effect of Prostatilene® AC and Prostatilene® on the ejaculate level of antisperm antibodies in the treatment of patients with chronic abacterial prostatitis and concomitant reproductive dysfunctions

S. Kh. Al'-Shukri<sup>1</sup>, S. V. Petlenko<sup>2</sup>, S. Yu. Borovets<sup>1</sup>, M. A. Rybalov<sup>1</sup>, I. V. Soroka<sup>2</sup>, N. I. Stukan<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology with Course of Urology with Clinic, Acad. I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Build. 54, 17 L. Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia;

<sup>2</sup>Department of Clinical Studies, Cytomed Biomedical Research-and-Production Complex; 2 Muchnoy pereulok, Saint Petersburg, 191023, Russia;

<sup>3</sup>Department of Urology, I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care; 3 Budapeshtskaya St., Saint Petersburg, 192242, Russia

**Objective:** to evaluate the comparative effects of Prostatilene® AC (rectal suppositories) and Prostatilene® (rectal suppositories 30 mg) on the ejaculate level of antisperm antibodies in the treatment of patients with chronic abacterial prostatitis and concomitant reproductive dysfunctions.

**Subjects and methods.** A total of 98 men aged 25–45 years with a verified diagnosis of chronic abacterial prostatitis and related reproductive functions were examined. The patients were treated and examined in an outpatient setting at 2 specialized research centers. A study group (n = 49) received therapy with Prostatilene® AC, a control group (n = 49) had Prostatilene®. A direct mixed antiglobulin reaction (MAR) test was used to determine antisperm antibody levels in all the patients before and after a cycle of therapy. The findings were compared.

**Results.** Primary examination revealed the presence of ejaculate antisperm antibodies in 43 (87.8 %) and 40 (81.6 %) cases in the study and control groups, respectively. After treatment, Prostatilene® was found to affect ejaculate antisperm antibody levels. The latter were reduced by Prostatilene® AC treatment. Final examination showed that 17 (34.6 %) patients had antisperm antibodies in the ejaculate.

**Conclusion.** Prostatilene® AC, unlike and Prostatilene®, is able to lower the ejaculate level of antisperm antibodies in patients with chronic abacterial prostatitis and concomitant reproductive dysfunctions.

**Key words:** antisperm antibodies, mixed antiglobulin reaction, Prostatilene® AC, chronic abacterial prostatitis, reproductive dysfunctions

## Введение

Одним из подходов к лечению заболеваний предстательной железы (ПЖ) является создание лекарственных средств на основе регуляторных пептидов, выделенных из ПЖ крупного рогатого скота. Фармакологические свойства регуляторных пептидов ПЖ, аминокислот (аргинина, глицина), цинка свидетельствуют об их взаимодополняющем воздействии на единые патогенетические механизмы заболеваний ПЖ, мочевого пузыря, нарушений половой и репродуктивной функций, что позволяет использовать их в тактике лечения [1–3].

Для реализации лечебных эффектов цинка, глицина и аргинина был создан комплекс цинка аргинил-глицината дигидрохлорид –  $C_8H_{17}N_5O_4Zn \cdot 2HCl$ , представляющий собой хелатное соединение [4].

Простатилен® АЦ, суппозитории ректальные, разработан на основе ранее зарегистрированного препарата Простатилен®, суппозитории ректальные, 30 мг (РУ ЛС-000925 от 31.05.2010), и отличается введением в композицию цинка аргинил-глицината дигидрохлорида и измененным составом вспомогательных веществ.

В связи с вышеизложенным разработка нового лекарственного препарата для лечения заболеваний ПЖ и сопутствующих нарушений мочеиспускания, половой и репродуктивной функций, состоящего из комплекса регуляторных пептидов ПЖ крупного рогатого скота, аргинина, глицина и цинка, является закономерной, обоснованной и перспективной.

Антиспермальные антитела – группа антител к антигенам мембраны и различным органеллам сперматозоидов. Они могут присутствовать как у мужчин, так и у женщин. Доказано, что антиспермальные антитела оказывают отрицательное воздействие на фертильные качества спермы [5]; их уровень повышается при obstructивных урогенитальных заболеваниях у мужчин, урогенитальных инфекциях [6]. Присутствие данных антител считается иммунологическим фактором, приводящим к бесплодию. Определение антиспермальных антител входит в перечень тестов для диагностики мужского и женского бесплодия. Антиспермальные антитела в сперме находятся исключительно в виде иммуноглобулинов (Ig) 2 классов: А и G. Антитела IgM из-за их большого размера в эякуляте практически не встречаются [7].

**Цель исследования** – сравнительная оценка эффективности воздействия препаратов Простатилен® АЦ

и Простатилен® на уровень антиспермальных антител в эякуляте при лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции.

## Материалы и методы

В клиническое исследование было включено 98 мужчин в возрасте 25–45 лет с верифицированным диагнозом хронического абактериального простатита и связанными с ним нарушениями репродуктивной функции. Все больные получали лечение и обследовались в режиме амбулаторно-поликлинической практики в 2 специализированных исследовательских центрах.

Продолжительность участия пациентов в исследовании составила 14–16 дней, период скрининга – 2–3 дня, длительность терапии – 10 дней, заключительное обследование – 2–3 дня.

Пациенты основной группы ( $n = 49$ ) получали терапию Простатиленом® АЦ, контрольной ( $n = 49$ ) – Простатиленом®.

У всех больных до и после курса терапии определяли уровень антиспермальных антител (IgA и IgG) – тест на антитела на сперматозоидах («прямой тест», смешанная антиглобулиновая реакция, mixed antiglobulin reaction, MAR-тест). Проводили сравнение полученных данных.

Для математической обработки данных использовали программы Microsoft Excel 2013, IBM SPSS Statistics 22. В целях проверки достоверности различий между выборками вычисляли t-критерий Стьюдента (для парных и независимых выборок с нормальным распределением), а также W-критерий Уилкоксона для парных и U-критерий Манна–Уитни для независимых выборок с распределением, отличающимся от нормального. Нормальность распределения в выборках оценивали по z-критерию Колмогорова–Смирнова. Применяемый порог значимости принимался равным 95 %. Уровень достижения нулевой статистической гипотезы  $p \geq 0,05$ .

## Результаты

При первичном обследовании наличие в эякуляте антиспермальных антител в основной группе определялось у 43 (87,8 %) пациентов, а в контрольной группе – у 40 (81,6 %). После лечения исследуемыми препаратами установлено, что терапия Простатиленом® не оказала влияния на уровень антиспермальных

Таблица 1. Динамика содержания антиспермальных антител в эякуляте при лечении исследуемыми препаратами

Препарат	Обследование	Число пациентов, л	Среднее арифметическое, %	Стандартное отклонение, %	Стандартная ошибка среднего, %	Минимальное значение в выборке, %	Максимальное значение в выборке, %
Простатилен®	До лечения	49	5,000	3,629	0,5184	0	14,00
	После лечения	42	4,952	3,060	0,4722	0	12,00
Простатилен® АЦ	До лечения	49	6,918	4,490	0,6414	0	17,00
	После лечения	42	2,405	2,025	0,3125	0	6,00

антител в эякуляте, а Простатиленом® АЦ привела к уменьшению уровня данных антител. При заключительном обследовании число больных с наличием в эякуляте антиспермальных антител уменьшилось на 11 (22,4 %) и составило 17 (34,6 %) пациентов. Таким образом, анализ индивидуальных данных в группах сравнения показал, что регистрируемый препарат Простатилен® АЦ обладает способностью снижать уровень антиспермальных антител в эякуляте у части пациентов.

Статистический анализ динамики уровня антиспермальных антител в эякуляте больных групп сравнения при лечении исследуемыми препаратами показал, что Простатилен® способствовал уменьшению среднего значения показателя в группе в 0,9 раза, а регистрируемый препарат Простатилен® АЦ – в 2,9 раза по сравнению с результатами скрининга (табл. 1).

Несмотря на незначительную разницу числовых значений средних показателей содержания антиспермальных антител в контрольной группе, сравнительный статистический анализ выявил наличие достоверных различий данного показателя в реперных точках клинического исследования (до/после лечения Простатиленом®,  $p = 0,0024$ ) (табл. 2). В основной группе различия содержания антиспермальных антител на этапе скрининга и во время заключительного обследования были более значимы,  $p < 0,0001$  (см. табл. 2). Вследствие более высокой активности Простатиленом® АЦ по сравнению с контрольным препаратом Простатилен® межгрупповые различия снижения содержания антиспермальных антител также носили статистически достоверный характер (после лечения Простатиленом®/Простатиленом® АЦ,  $p < 0,0001$ ) (см. табл. 2, рисунок).

### Обсуждение

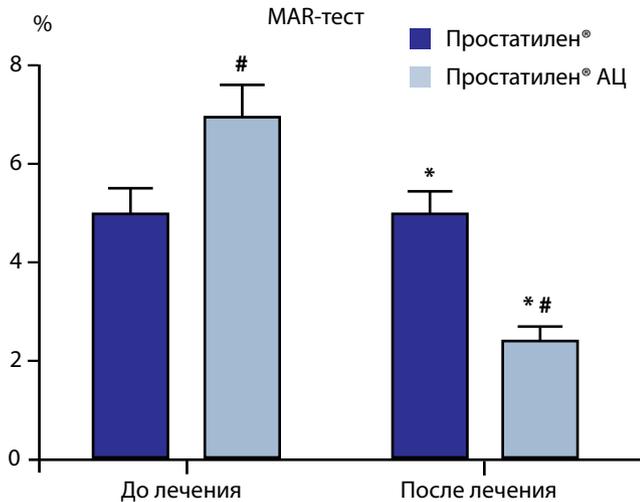
В результате проведенного клинического исследования было установлено, что регистрируемый препарат Простатилен® АЦ обладает способностью снижать уровень антиспермальных антител в эякуляте пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями половой и репродуктивной функций. У препарата сравнения Простатилен® подобная активность практически отсутствует.

В настоящее время количество препаратов для медикаментозной коррекции подобных нарушений фертильности ограничено. Удаление антиспермальных антител производят путем отмывки с последующим использованием сперматозоидов для различных вариантов искусственного оплодотворения.

Несмотря на наличие у препарата Простатилен® АЦ подобной активности, подтвержденной с помощью статистических методов доказательной медицины, трактовка этого безусловно положительного эффекта (с точки зрения влияния на иммунологические механизмы мужского бесплодия) как клинически значимого по ряду причин вызывает определенные трудности. Дело в том, что основной международный документ (руководство Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по исследованию и обработке эякулята человека, 2010 [8]), определяющий реперные величины показателей спермограммы, не дает точного ответа на вопрос, какое минимальное количество антиспермальных антител может приводить к репродуктивным нарушениям, а следовательно, какие изменения в связи с этим считать патологическими. В последней редакции документа предлагается весьма «размытая» трактовка, не отвечающая на поставленные вопросы: «В настоящее время не существует значения для содержа-

Таблица 2. Статистический анализ содержания в эякуляте антиспермальных антител в реперных точках исследования

Группа сравнения	Критерий	Точная значимость ошибки (двусторонняя), $p$	Достоверность различий (95 % доверительный интервал)
До/после лечения Простатиленом®	t	0,0024	Да
До/после лечения Простатиленом® АЦ	W	< 0,0001	Да
До лечения Простатиленом®/Простатиленом® АЦ	t	0,0221	Да
После лечения Простатиленом®/Простатиленом® АЦ	U	< 0,0001	Да



Динамика содержания в эякуляте антиспермальных антител в группах сравнения в процессе лечения исследуемыми препаратами. \*Достоверные внутригрупповые различия (между результатами до и после лечения). \*\*Достоверные межгрупповые различия во время одного этапа обследования

ния сперматозоидов, покрытых антителами, при MAR-тесте спермы фертильных мужчин. В ожидании дополнительной информации данное руководство оставляет консенсусное значение 50 % подвижных сперматозои-

дов, покрытых частицами, как пороговое значение [8]». В данном клиническом исследовании уровень антиспермальных антител у всех пациентов был ниже «консенсусного значения», рекомендованного ВОЗ, в связи с этим формирование вывода об эффективности препарата Простатилен® АЦ по данным MAR-теста представляется весьма затруднительным. Тем не менее дополнительная активность, выявленная у регистрируемого препарата Простатилен® АЦ в ходе выполнения клинического исследования, подтвержденная данными статистического анализа и заключающаяся в способности к снижению, а в ряде случаев и элиминации антиспермальных антител в эякуляте, безусловно, заслуживает самого пристального внимания, так как открывает перспективы использования данного лекарственного средства для медикаментозной коррекции иммунных механизмов нарушения мужской фертильности.

### Заключение

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что препарат Простатилен® АЦ в отличие от Простатилена® обладает способностью снижать уровень антиспермальных антител в эякуляте пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Боровец С.Ю., Закуцкий А.Н., Субботина Т.Н. Биохимические и клинические аспекты влияния L-аргинина на функциональную активность мужской половой системы (часть 1). Ученые записки 2005;12(3):12–7. [Borovets S.Yu., Zakutskiy A.N., Subbotina T.N. Biochemical and clinical aspects of L-arginine influence on the functional activity of men's genital system (part 1). Uchenye zapiski = Memoirs 2005;12(3):12–7. (In Russ.)].
2. Чиркин А.А., Данченко Е.О. Биохимия. М.: Медицинская литература, 2010. 608 с. Chirkin A.A., Danchenko E.O. Biochemistry. Moscow: Meditsinskaya literatura, 2010. 608 p. (In Russ.)].
3. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960 с. [Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitamins, macro- and microelements. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 960 p. (In Russ.)].
4. Саватеева-Любимова Т.Н., Сивак К.В., Малинин В.В. Влияние суппозиторий Простатилена АЦ на течение экспериментального простатита. Урология 2012;(4):60–2. [Savateeva-Lubimova T.N., Sivak K.V., Malinin V.V. Influence of Prostacilin AC suppositories on the course of the experimental prostatitis. Urologiya = Urology 2012;(4):60–2. (In Russ.)].
5. Божедомов В.А., Лоран О.Б., Николаева М.А., Сухих Г.Т. Влияние антиспермальных антител на мужскую репродуктивную функцию. Андрология и генитальная хирургия 2000;(2):25–33. [Bozhedomov V.A., Loran O.B., Nikolaeva M.A., Sukhikh G.T. Influence of antisperm antibodies on men's reproductive function. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and genital surgery 2000;(2):25–33. (In Russ.)].
6. Кирпиченко Л.Н. Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. Медицинские новости 2006;(5):32–8. [Kirpichenok L.N. Laboratory diagnostics of autoimmune diseases. Meditsinskije novosti = Medical News 2006;(5):32–8. (In Russ.)].
7. Hjort T. Antisperm antibodies. Antisperm antibodies and infertility: an unsolvable question? Hum Reprod 1999;14(10):2423–6.
8. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. М.: Капитал Принт, 2012. 291 с. [WHO guidelines on studies and processing of the human ejaculate. 5th ed. Moscow: Kapital Print, 2012. 291 p. (In Russ.)].