

Сравнение эффективности препаратов, содержащих комбинацию аргинина и цинка, в лечении мужского бесплодия

О.Б. Жуков^{1,2}, Е.Е. Брагина^{3,4}, А.В. Левина⁵, В.В. Евдокимов⁶, Р.А. Терушкин⁷,
М.М. Акрамов¹, А.С. Шахов³, А.Э. Васильев⁸

¹ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

²Ассоциация сосудистых урологов и репродуктологов; Россия, 105187 Москва, ул. Мироновская, 18;

³Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;
Россия, 119992 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40;

⁴ФГБУН «Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁵ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»;
Россия, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1;

⁶Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1;

⁷ООО «Клиника профессора Калининко»; Россия, 127015 Москва, ул. Бутырская, 4, стр. 2;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Олег Борисович Жуков ob.zhukov@yandex.ru

Цель исследования – дать клинико-лабораторную оценку эффективности препаратов «Простатилен® АЦ» и «Аргинин-цинк» в лечении пациентов с патоспермией на фоне варикоцеле и на фоне хронического абактериального простатита.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов в возрасте от 23 до 46 лет. В 1-ю группу вошли 30 пациентов (15 пациентов с варикоцеле и 15 пациентов с хроническим абактериальным простатитом), получавших «Простатилен® АЦ». Во 2-ю группу включены 30 пациентов (15 пациентов с варикоцеле и 15 пациентов с хроническим абактериальным простатитом), принимавших «Аргинин-цинк». Длительность курса терапии – 20 дней. Проведено стандартное клинико-лабораторное обследование пациентов, спермиологическое исследование, а также определение уровня антиспермальных антител, фрагментации ДНК сперматозоидов, окислительного стресса, тест на криотолерантность, электронное микроскопическое исследование эякулята.

Результаты. Через 5 дней после окончания терапии доля прогрессивно-подвижных сперматозоидов увеличилась в сравнении с исходным уровнем на 62 % в группе пациентов с хроническим абактериальным простатитом, получавших «Простатилен® АЦ» ($p < 0,001$) и всего на 10 % в группе пациентов, принимавших «Аргинин-цинк». После приема «Простатилена® АЦ» более значительно, чем после приема комплекса «Аргинин-цинк», уменьшилось содержание активных форм кислорода в эякуляте ($p < 0,001$) и доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК ($p < 0,001$). Применяемые схемы лечения не оказали значимого влияния на количество сперматозоидов с гипоплазией акросомы. Зарегистрирован также противовоспалительный эффект «Простатилена® АЦ» (уменьшение количества лейкоцитов в сперме). В ходе исследования было зарегистрировано 3 случая развития побочных эффектов – 1 после приема «Простатилена® АЦ» и 2 – после приема комплекса «Аргинин-цинк».

Заключение. «Простатилен® АЦ» можно считать более эффективным и безопасным в сравнении с комплексом «Аргинин-цинк» при 20-дневном приеме. У пациентов с патоспермией он более эффективно улучшает показатели эякулята: увеличивает подвижность сперматозоидов, их морфологию, снижает уровень фрагментации ДНК и уровень окислительного стресса.

Ключевые слова: мужское бесплодие, патоспермия, варикоцеле, хронический абактериальный простатит, антиспермальные антитела, фрагментация ДНК сперматозоидов, активные формы кислорода, криотолерантность, «Простатилен® АЦ», «Аргинин-цинк»

Для цитирования: Жуков О.Б., Брагина Е.Е., Левина А.В. и др. Сравнение эффективности препаратов, содержащих комбинацию аргинина и цинка, в лечении мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(2):26–35.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-26-35



Comparison of the effectiveness of medications containing a combination of zinc and arginine for treatment of male infertility

O. B. Zhukov^{1,2}, E. E. Bragina^{3,4}, A. V. Levina⁵, V. V. Evdokimov⁶, R. A. Terushkin⁷, M. M. Akramov¹, A. S. Shakhov³, A. E. Vasilyev⁸

¹RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

²Association of Vascular Urologists and Reproductologists; 18 Mironovskaya St., Moscow 105187, Russia;



³A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University;
Bld. 40, 1 Leninskie Gory, Moscow 119992, Russia;

⁴N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

⁵Institute of Toxicology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 1 Bekhtereva St., Saint Petersburg 192019, Russia;

⁶N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 513rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

⁷Clinic of Professor Kalinchenko; Bld. 2, 4 Butyrskaya St., Moscow 127015, Russia;

⁸National Research Center for Hematology; 4 Novy Zykovskiy Dr., Moscow 125167, Russia

The study objective is to perform clinical laboratory evaluation of the effectiveness of Prostatilen® AC and Arginine-zinc in treatment of patients with sperm pathology and concomitant varicocele and chronic nonbacterial prostatitis.

Materials and methods. The study included 60 patients between 23 and 46 years of age. The first group included 30 patients (15 patients with varicocele and 15 patients with chronic nonbacterial prostatitis) who received Prostatilen® AC. The second group included 30 patients (15 patients with varicocele and 15 patients with chronic nonbacterial prostatitis) who received Arginine-zinc. Therapy duration was 20 days. Standard clinical and laboratory examination, spermologic examination as well as measurement of antisperm antibodies, DNA fragmentation, oxidative stress level, cryotest, electron microscopy examination of the ejaculate were performed.

Results. Five (5) days after the end of therapy, percentage of progressive motile sperm increased by 62 % in the Prostatilen® AC patient group with chronic nonbacterial prostatitis ($p < 0.001$) compared to the baseline, and by only 10 % in the Arginine-zinc patient group. Administration of Prostatilen® AC lead to a more significant decrease of reactive oxygen intermediates in the ejaculate ($p < 0.001$) and percentage of sperm with fragmented DNA ($p < 0.001$) compared to administration of Arginine-zinc. The applied treatment schemes had no significant effect on the number of sperm with acrosomal hypoplasia. An anti-inflammatory effect of Prostatilen® AC was also identified (decreased number of leukocytes in sperm). During the study, 3 cases of adverse effects were registered: 1 after administration of Prostatilen® AC and 2 after administration of Arginine-zinc.

Conclusion. Prostatilen® AC can be considered more effective and safer compared to Arginine-zinc for 20-day administration. In patients with sperm pathology, it more effectively improves sperm characteristics: increases sperm motility, sperm morphology, decreases DNA fragmentation and oxidative stress levels.

For citation: Zhukov O.B., Bragina E.E., Levina A.V. et al. Comparison of the effectiveness of medications containing a combination of zinc and arginine for treatment of male infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(2): 26–35. (In Russ.).

Введение

Внимание отечественных урологов, занимающихся лечением мужского бесплодия, сосредоточено на поисках многокомпонентного препарата, способного эффективно восстанавливать фертильность и имеющего ту лекарственную форму, которая обеспечивает оптимальную доставку действующего вещества.

Бесплодие в браке диагностируется при ненаступлении беременности в течение 12 мес регулярной половой жизни без контрацепции. Причиной этого может быть нарушение фертильности мужчины, женщины или обоих партнеров [1]. Мужское бесплодие может быть идиопатическим или развиваться вследствие врожденных или приобретенных нарушений развития мочеполовых органов, появления злокачественных опухолей, инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, повышения температуры мошонки (например, при варикоцеле), эндокринных нарушений, генетических отклонений, действия иммунных факторов, нарушения эрекции или эякуляции [2]. В течение 12 мес беременность не наступает приблизительно в 15 % сексуально активных и не предохраняющихся от зачатия пар [3]. В России доля бесплодных браков в различных регионах варьирует от 8,0 до 17,2 % [4–8].

При идиопатическом мужском бесплодии определяют наличие антиспермальных антител в сперме, количество сперматозоидов с фрагментированной ДНК, соотношение гистонов и протаминов, количество активных форм кислорода (АФК) в эякуляте, проводят тест с гиалуроновой кислотой и др. По этим показателям можно судить о функциональных характеристиках сперматозоидов, а также целостности и состоятельности их генетического материала [9].

Нарушение фертильности мужчин как многофакторное состояние может быть связано с наличием органических изменений органов половой системы (варикоцеле, гипогонадизм, крипторхизм и т.д.) и с функциональной патозооспермией при хроническом абактериальном простатите (ХАП). Интерес к возрастным изменениям сперматогенеза обусловлен увеличением возраста мужчин, повторно вступающих в брак, и ростом частоты мужского бесплодия, обусловленного заболеваниями предстательной железы. На долю мужского бесплодия в этих семейных парах приходится от 1/3 до 1/2 случаев. По мере старения все характеристики эякулята ухудшаются, особенно выраженные изменения наблюдаются у мужчин 41–50 лет. Возможно, у мужчин данной возрастной группы больше различных сопутствующих заболеваний, чем в других группах [10].



Снижение уровня половых гормонов, параметров сперматогенеза, угнетение сексуальной функции, несомненно, приводят к ухудшению фертильности. В связи с этим важен поиск новых эффективных препаратов, комбинированно воздействующих на ХАП и улучшающих показатели сперматогенеза у мужчин среднего возраста [11].

Следует отметить, что ХАП сам может быть вызван трансформацией вен таза при варикоцеле. Это подтверждается тем, что органы мошонки и предстательная железа связаны внутренней подвздошной веной и/или веной семявыносящего протока. Такая сосудистая связь при варикоцеле предполагает влияние эндокринных органов мошонки на тазовые структуры и предстательную железу, приводящее к нарушению пролиферации ее клеток и патозооспермии [12–14].

Лекарственной терапии сопровождения пациентов с варикоцеле в пред- и послеоперационном периоде посвящено большое количество публикаций [15]. Основным патофизиологическим фактором, нарушающим фертильность сперматозоидов у этих больных, является гипертермия, возможное влияние оказывает венозная ишемия и окислительный стресс, запускающие каскад компенсаторно-приспособительных реакций на клеточном и в некоторых случаях на органно-системном уровне [16–18]. Возникающая венозная гиперволемиа или ишемия при варикоцеле инициирует выработку интерлейкинов 1 и 6 и лептина [19]. Эти вещества, в свою очередь, способствуют продукции АФК, которые нарушают морфологию сперматозоидов и их структурно-функциональные параметры. Прервать эту цепь патологических реакций возможно не только хирургическим путем, устраняя рефлюкс, гипертермию и улучшая микроциркуляцию, но и препятствуя развитию окислительного стресса.

Варикоцеле присутствует приблизительно у каждого 6-го мужчины в общей популяции. Варикозное расширение вен семенного канатика в 35 % случаев приводит к первичному бесплодию и в 80 % случаев может стать причиной вторичного бесплодия [20].

Таким образом, тесная анатомо-функциональная взаимосвязь между варикоцеле и ХАП обуславливает возможность общего патогенетического лечения.

Цель исследования — дать клинико-лабораторную оценку эффективности препаратов «Простатилен® АЦ» и «Аргинин-цинк» в лечении пациентов с патоспермией на фоне варикоцеле и на фоне ХАП.

Материалы и методы

В исследование включено 60 пациентов в возрасте от 23 до 46 лет, которые были распределены по 2 группам. В 1-ю группу вошли 15 пациентов с варикоцеле после оперативного лечения и 15 пациентов с ХАП, которые получали ректальные суппозитории «Простатилен® АЦ» (МБНПК «Цитомед», Россия), во 2-ю груп-

пу — 15 пациентов с варикоцеле после оперативного лечения и 15 пациентов с ХАП, которые принимали биологически активную добавку «Аргинин-цинк» («Витамакс», США). Пациенты дали письменное информированное согласие на обработку и использование в целях научной работы своих персональных данных. Длительность курса терапии составила 20 дней. Препарат «Простатилен® АЦ» использовали по 1 свече 1 раз в день, комплекс «Аргинин-цинк» — по 1 таблетке 2 раза в день.

До начала и по окончании 20-дневного курса терапии проведено стандартное клинико-лабораторное обследование пациентов, спермиологическое исследование, а также определение уровня антиспермальных антител, фрагментации ДНК сперматозоидов (методом TUNEL), окислительного стресса, тест на криотолерантность, электронное микроскопическое исследование эякулята.

Критерии включения пациентов в исследование: мужской пол, возраст 23–46 лет, наличие признаков ХАП, секреторная форма бесплодия, отсутствие беременностей в браке (более 6 мес половой жизни без контрацепции), отсутствие инфекций урогенитального тракта (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*), диагностированных методом полимеразной цепной реакции, отсутствие лабораторных признаков бактериального простатита, концентрация сперматозоидов ≥ 5 млн/мл; отсутствие травм половых органов, выраженной соматической патологии, способность пациента понять суть исследования и дать письменное согласие на участие в нем.

Критерии невключения: наличие гиперчувствительности к исследуемым препаратам, сахарный диабет, поливалентная аллергия и/или аутоиммунные заболевания в анамнезе, острые воспалительные заболевания органов мочеполовой системы, любые сопутствующие декомпенсированные заболевания или острые состояния, наличие которых, по мнению исследователей, способно значимо повлиять на результаты исследования, необходимость сопутствующего назначения недопустимых в данном исследовании методов лечения, участие в любом другом клиническом испытании на момент скрининга и в течение предшествующих ему 6 мес, тяжелые нарушения функциональной активности печени и/или почек (превышение верхней границы референсных значений аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, креатинина, мочевины более чем на 20 %), выраженные отклонения от нормы результатов других лабораторных или инструментальных исследований (за исключением нарушений сперматогенеза), наличие любого онкологического заболевания, острого инфекционного заболевания, туберкулеза, положительные результаты анализов на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С и инфекции, передающиеся

половым путем, воздействие токсических и/или лучевых профессиональных или экологических факторов в анамнезе, алкогольная или наркотическая зависимость, проведение в течение предшествующих скринингу 60 дней терапии мужского бесплодия и/или усиление фертильности в эти сроки, прохождение иммуносупрессивной и/или иммуномодулирующей терапии, неспособность или нежелание следовать положениям протокола клинического исследования.

Статистический анализ проведен для оценки различий между двумя рядами значений (полученными до лечения и после него). Нами использован непараметрический Т-критерий Уилкоксона, так как выборки были небольшими ($n = 15$) и связанными. Анализ и визуализация статистических данных выполнена с помощью программы Sigma Plot 12.5.

Результаты

Возраст участников исследования варьировал от 23 до 46 лет и в среднем составил 36,91 года (табл. 1). Группы были сопоставимы по возрасту пациентов и давности бесплодия (статистический анализ с применением t-критерия Стьюдента не выявил значимых различий между группами).

Таблица 1. Возраст пациентов с патоспермией на фоне варикоцеле и хронического абактериального простатита, лет

Table 1. Age of patients with sperm pathology and concomitant varicocele and chronic nonbacterial prostatitis, years

Группа Group	Подгруппа Subgroup	M ± SD	Min–max
1-я 1 st	Пациенты с варикоцеле Patients with varicocele	33,47 ± 1,20	25–40
	Пациенты с хроническим абактериальным простатитом Patients with nonbacterial prostatitis	39,33 ± 3,20	33–46
2-я 2 nd	Пациенты с варикоцеле Patients with varicocele	34,67 ± 1,20	23–45
	Пациенты с хроническим абактериальным простатитом Patients with nonbacterial prostatitis	40,20 ± 0,00	26–45

Из сопутствующих и перенесенных заболеваний, по данным анамнеза, наиболее частыми были синдром Мея–Тернера в сочетании с варикозной болезнью вен таза ($n = 6$), кисты придатков яичек ($n = 6$), васкулогенная эректильная дисфункция ($n = 3$), болезнь Пейрони ($n = 1$), локальный фиброз кавернозных тел ($n = 1$), что может отражать наличие системного коллагеноза и/или несостоятельности соединительной ткани. Сопут-

ствующие и перенесенные заболевания были у 22 (36,7 %) из 60 пациентов, что соответствует обычной частоте этих сопутствующих заболеваний при варикоцеле и ХАП.

При триплексном ультразвуковом исследовании выявлены изменения экоструктуры мошонки, которые были связаны с расширением подвздошных вен в 10 (16,7 %) случаях, расширением вен лозовидного сплетения в 10 (16,7 %), наличием мелких кальцинатов в области яичка в 3 (5 %) случаях. При трансректальном ультразвуковом исследовании предстательной железы расширение вен перипростатического венозного сплетения выявлено у 32,2 % пациентов (чаще при варикоцеле). Диаметр расширенных перипростатических вен составил в среднем $7,4 \pm 3,2$ мм и соответствовал I стадии варикозной болезни вен таза. Наиболее существенное увеличение предстательной железы вследствие гипертрофического простатита наблюдалось у каждого 3-го пациента (чаще при ХАП), размер предстательной железы превышал норму в среднем на 21,8 %. Фиброзные участки в ткани предстательной железы обнаружены у 17,3 % пациентов. Наиболее частым нарушением сперматогенеза была астенотератозооспермия.

В итоговом тесте на криотолерантность эякулята через 5 дней после завершения лечения в основной группе пациентов, получавших «Простатилен® АЦ», доля прогрессивно-подвижных сперматозоидов увеличилась на 62 % по сравнению с уровнем до лечения ($p < 0,001$). В группе пациентов, принимавших комплекс «Аргинин-цинк», этот показатель увеличился лишь на 10 % (рис. 1).

В подгруппе пациентов с ХАП, получавших «Простатилен® АЦ», доля прогрессивно-подвижных сперматозоидов статистически значимо ($p < 0,001$) увеличилась с $9,93 \pm 1,65$ % до $19,20 \pm 2,99$ % (см. рис. 1), а в подгруппе пациентов с ХАП, принимавших комплекс «Аргинин-цинк», она уменьшилась с $13,60 \pm 5,04$ % до $8,93 \pm 2,13$ % (см. рис. 1).

«Простатилен® АЦ» более выражено снижал содержание АФК в эякуляте у пациентов с ХАП, чем комплекс «Аргинин-цинк». Обнаруженные различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). Продукция АФК в подгруппе пациентов с ХАП, получавших «Простатилен® АЦ», статистически значимо ($p = 0,017$) уменьшилась с $23,07 \pm 6,14 \cdot 10^6$ до $8,36 \pm 1,44 \cdot 10^6$ RLU/с (рис. 2). В подгруппе пациентов, которые принимали «Аргинин-цинк», продукция АФК также снизилась, но изменения были менее значительными (рис. 3), хотя и также статистически значимыми ($p = 0,006$) (рис. 4).

В подгруппе пациентов с варикоцеле, получавших «Простатилен® АЦ», содержание АФК в эякуляте статистически значимо ($p < 0,001$) снизилось (см. рис. 4) с $52,18 \pm 13,47 \cdot 10^6$ до $21,32 \pm 5,50 \cdot 10^6$ RLU/с. Несколько другие темпы снижения продукции АФК в эякуляте выявлены в подгруппе пациентов с варикоцеле,

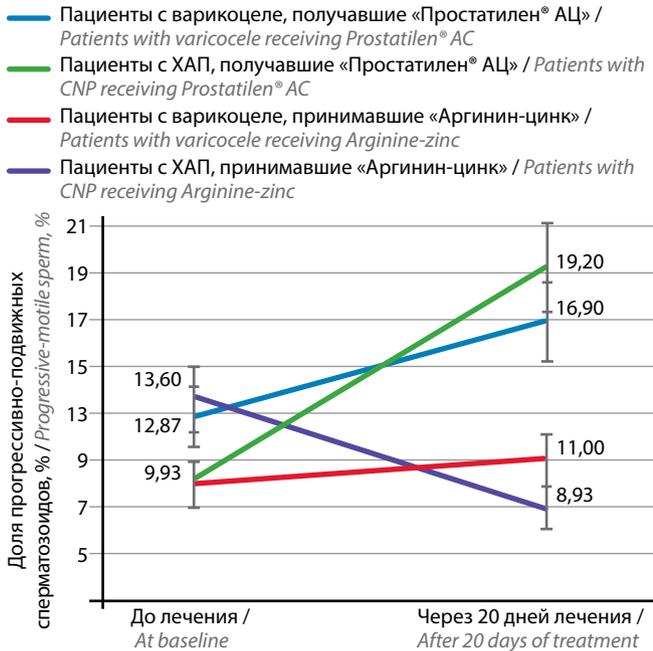


Рис. 1. Доля прогрессивно-подвижных сперматозоидов до и после лечения «Простатиленом® АЦ» и комплексом «Аргинин-цинк» у пациентов с патоспермией на фоне варикоцеле и хронического абактериального простатита (ХАП)

Fig. 1. Percentage of progressive-motile sperm at baseline and after treatment with Prostatilen® AC and Arginine-zinc in patients with sperm pathology and concomitant varicocele and chronic nonbacterial prostatitis (CNP)

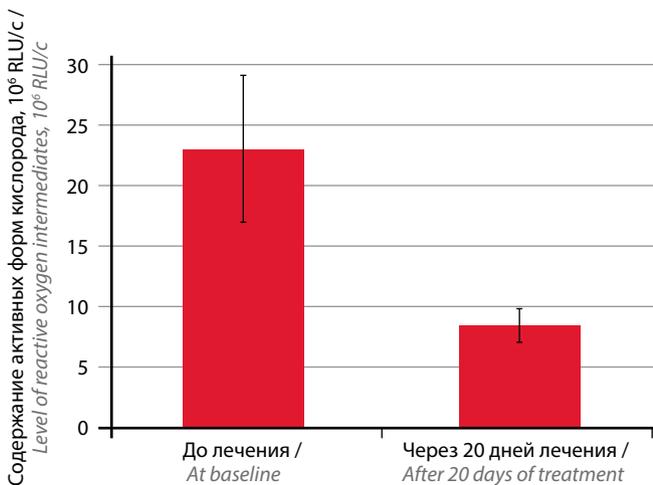


Рис. 2. Содержание активных форм кислорода в эякуляте в подгруппе пациентов с хроническим абактериальным простатитом до и после применения «Простатилен® АЦ»

Fig. 2. Level of reactive oxygen intermediates in the ejaculate of patient subgroup with chronic nonbacterial prostatitis at baseline and after treatment with Prostatilen® AC

принимавших комплекс «Аргинин-цинк» (рис. 5). В этой подгруппе содержание АФК статистически значимо ($p < 0,001$) снизилось с $14,09 \pm 3,83 \cdot 10^6$ до $9,22 \pm 2,76 \cdot 10^6$ RLU/c.

Исследование влияния препаратов на фрагментацию ДНК сперматозоидов показало, что у пациентов

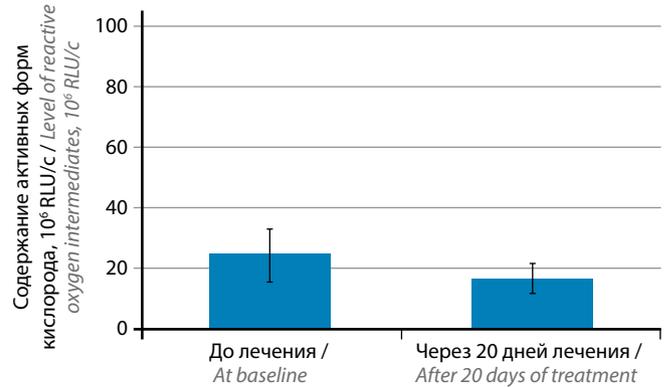


Рис. 3. Содержание активных форм кислорода в эякуляте в подгруппе пациентов с хроническим абактериальным простатитом до и после приема комплекса «Аргинин-цинк»

Fig. 3. Level of reactive oxygen intermediates in the ejaculate of patient subgroup with chronic nonbacterial prostatitis at baseline and after treatment with Arginine-zinc

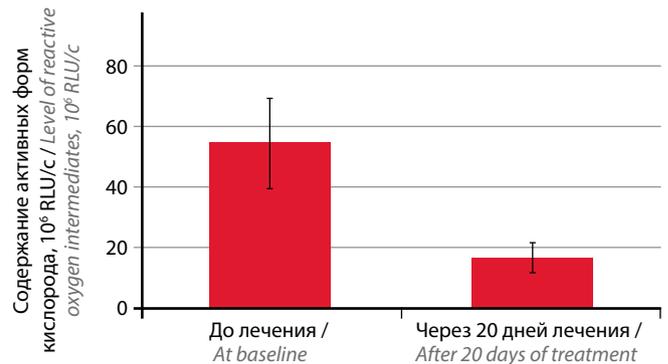


Рис. 4. Содержание активных форм кислорода в эякуляте в подгруппе пациентов с варикоцеле до и после применения «Простатилен® АЦ»

Fig. 4. Level of reactive oxygen intermediates in the ejaculate of patient subgroup with varicocele at baseline and after treatment with Prostatilen® AC

с варикоцеле доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК уменьшается при лечении как «Простатиленом® АЦ», так и комплексом «Аргинин-цинк» (рис. 6, 7). Доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК у пациентов с варикоцеле, получавших «Простатилен® АЦ», статистически значимо ($p < 0,001$) уменьшилась с $18,07 \pm 2,01$ до $10,80 \pm 1,74$ % (см. рис. 6), а у пациентов с варикоцеле, принимавших «Аргинин-цинк», — с $20,60 \pm 2,04$ до $10,60 \pm 1,58$ % ($p < 0,001$) (см. рис. 7).

У пациентов с ХАП «Простатилен® АЦ» более мощно воздействовал на уровень фрагментации ДНК сперматозоидов в сравнении с комплексом «Аргинин-цинк» (рис. 8, 9). Доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК статистически значимо ($p = 0,008$) уменьшилась в подгруппе пациентов с ХАП, получавших «Простатилен® АЦ», с $23,40 \pm 1,87$ до $11,53 \pm 1,14$ % (см. рис. 8), а в подгруппе пациентов с ХАП, принимавших «Аргинин-цинк», — с $23,46 \pm 5,47$ до $13,07 \pm 1,80$ % ($p = 0,007$) (см. рис. 9).

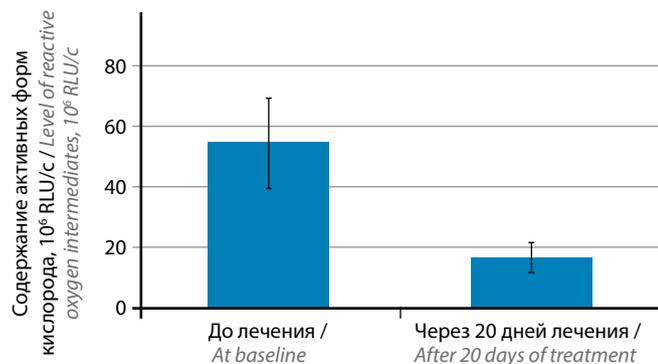


Рис. 5. Содержание активных форм кислорода в эякуляте в подгруппе пациентов с варикоцеле до и после приема комплекса «Аргинин-цинк»

Fig. 5. Level of reactive oxygen intermediates in the ejaculate of patient subgroup with varicocele at baseline and after treatment with Arginine-zinc

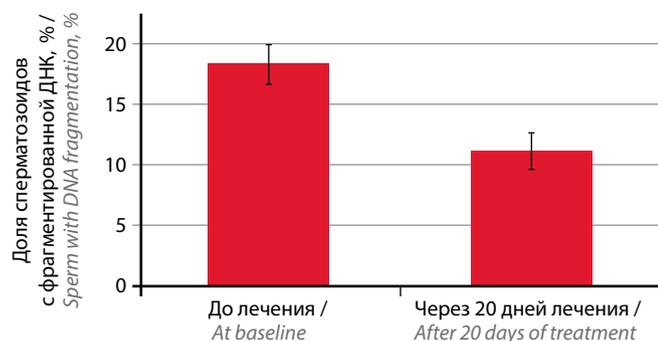


Рис. 6. Доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК в подгруппе пациентов с варикоцеле до и после применения «Простатилена® АЦ»

Fig. 6. Percentage of sperm with fragmented DNA in the patient subgroup with varicocele at baseline and after treatment with Prostatilen® AC

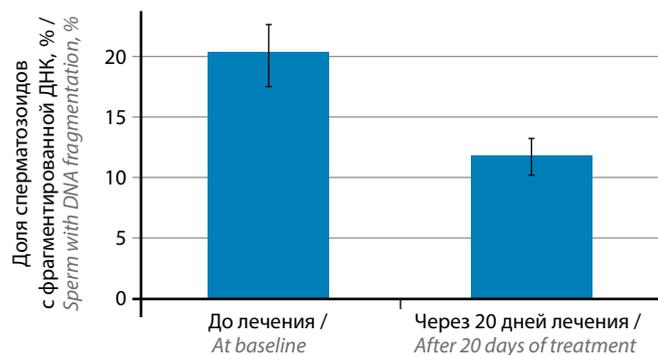


Рис. 7. Доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК в подгруппе пациентов с варикоцеле до и после приема комплекса «Аргинин-цинк»

Fig. 7. Percentage of sperm with fragmented DNA in the patient subgroup with varicocele at baseline and after treatment with Arginine-zinc

Для выявления основных показателей структурной целостности сперматозоидов проведено электронно-микроскопическое исследование. Мы определяли содержание интактных головок сперматозоидов (т.е. головок нормальной формы с нормальной морфологией акросомы, конденсированным хроматином и отсутстви-

ем крупных вакуолей, занимающих более 1/3 площади ядра), которое в норме составляет не менее 4 % (табл. 2).

У пациентов, получавших «Простатилена® АЦ», количество сперматозоидов с избыточной остаточной цитоплазмой уменьшилось более значительно, чем у принимавших «Аргинин-цинк», причем эти изменения были характерны и для пациентов с варикоцеле, и для пациентов с ХАП (см. табл. 2). По остальным параметрам структуры акросомы и жгутика сперматозоидов статистически значимых различий не обнаружено.

Как видно из представленных данных, применяемые схемы лечения не оказали значимого влияния на количество сперматозоидов с гипоплазией акросомы. Показатели отличались в границах статистической погрешности как до лечения, так и после, положительная динамика была незначительной.

Число сперматозоидов с преждевременно прошедшей акросомной реакцией считалось нормальным, если оно не превышало 20 %. Этот показатель был повышен во всех группах.

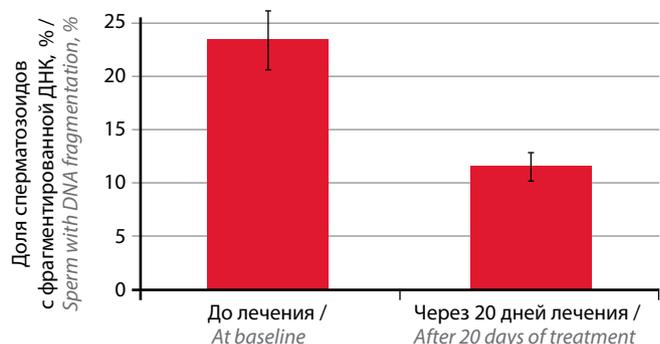


Рис. 8. Доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК в подгруппе пациентов с хроническим абактериальным простатитом до и после применения «Простатилена® АЦ»

Fig. 8. Percentage of sperm with fragmented DNA in the patient subgroup with chronic nonbacterial prostatitis at baseline and after treatment with Prostatilen® AC

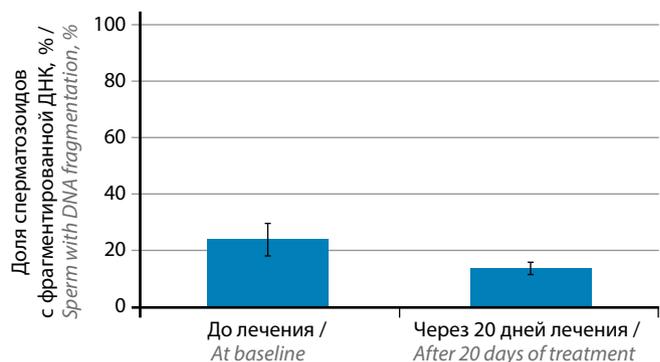


Рис. 9. Доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК в подгруппе пациентов с хроническим абактериальным простатитом до и после приема комплекса «Аргинин-цинк»

Fig. 9. Percentage of sperm with fragmented DNA in the patient subgroup with chronic nonbacterial prostatitis at baseline and after treatment with Arginine-zinc

Таблица 2. Частота выявления аномалий строения сперматозоидов у пациентов с патоспермией на фоне варикоцеле и хронического абактериального простатита до и после лечения препаратами аргинина и цинка (по данным электронной микроскопии), %

Table 2. Rate of sperm morphology anomalies in patients with sperm pathology and concomitant varicocele and chronic nonbacterial prostatitis at baseline and after treatment with medications containing arginine and zinc (electron microscopy data), %

Группа, подгруппа Group, subgroup	Срок исследования Study duration	Незрелый хроматин Immature chromatin	Избыточная остаточная цитоплазма Excess residual cytoplasm	Гипоплазия акросомы Acrosomal hypoplasia	Дегградация акросомы Acrosome degradation	Аномалия митохондрий Mitochondrial anomalies	Аномалия жгутиков Flagellum abnormalities
Пациенты с варикоцеле Patients with varicocele	До лечения At baseline	21,5 ± 12,0	21,2 ± 12,0	47,5 ± 7,0	16,5 ± 6,0	19,1 ± 7,0	19,0 ± 7,0
Пациенты с ХАП Patients with CNP	До лечения At baseline	31,5 ± 11,0*	22,6 ± 7,0*	49,5 ± 8,0	16,7 ± 6,0	13,2 ± 8,0	15,0 ± 6,0
Пациенты с варикоцеле, получавшие «Простатилен® АЦ» Patients with varicocele receiving Prostatilen® AC	После лечения After baseline	16,9 ± 14*	14,9 ± 8,0*	48,1 ± 9,0	14,2 ± 6,0	16,6 ± 6,0	12,0 ± 6,0
Пациенты с варикоцеле, принимавшие «Аргинин-цинк» Patients with varicocele receiving Arginine-zinc	После лечения After baseline	18,1 ± 8,0	16,4 ± 6,0	46,3 ± 11,0	15,1 ± 7,0	17,9 ± 5,0	12,0 ± 5,0
Пациенты с ХАП, получавшие «Простатилен® АЦ» Patients with CNP receiving Prostatilen® AC	После лечения After baseline	25,5 ± 11,0	14,4 ± 7,0	49,4 ± 9,0	20,8 ± 6,0	16,5 ± 6,0	12,1 ± 5,0
Пациенты с ХАП, принимавшие «Аргинин-цинк» Patients with CNP receiving Arginine-zinc	После лечения After baseline	29,5 ± 8,0	17,3 ± 6,0	48,4 ± 9,0	17,8 ± 6,0	14,5 ± 6,0	14,6 ± 4,0

*Различия между показателями статистически значимы.

Примечание. ХАП – хронический абактериальный простатит.

*Significant differences between values.

Note. CNP – chronic nonbacterial prostatitis.

Обнаружен противовоспалительный эффект «Простатилена® АЦ». Он зарегистрирован у пациентов с варикоцеле и с ХАП. Подобные изменения связаны с нормализацией показателей сперматогенеза и снижением реактивности организма в отношении фертильности эякулята. В группе пациентов с ХАП это было, по-видимому, связано с непосредственным антибактериальным эффектом цитомединов (рис. 10).

Подобный эффект может в дальнейшем использоваться в комплексном лечении патозооспермии у пациентов с ХАП.

Обсуждение

Несмотря на то, что содержание аргинина в «Простатилена® АЦ» в 5 раз меньше, чем в комплексе «Ар-

гинин-цинк», первый препарат был более эффективен в отношении восстановления сперматогенеза и улучшения показателей фертильности эякулята у мужчин с патоспермией.

В нашем исследовании продемонстрировано более существенное влияние «Простатилена® АЦ» на прогрессивную подвижность сперматозоидов. Его применение привело к увеличению доли прогрессивно-подвижных сперматозоидов на 62 % в группе пациентов с ХАП. Использование комплекса «Аргинин-цинк» привело к росту этого показателя лишь на 10 %. Данные изменения были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Это обусловлено тем, что «Простатилена® АЦ» способствует более существенному, чем комплекс «Аргинин-цинк», восстановлению структуры митохондрий,

- Пациенты с варикоцеле, получавшие «Простатилен® АЦ» / Patients with varicocele receiving Prostatilen® AC
- Пациенты с ХАП, получавшие «Простатилен® АЦ» / Patients with CNP receiving Prostatilen® AC
- Пациенты с варикоцеле, принимавшие «Аргинин-цинк» / Patients with varicocele receiving Arginine-zinc
- Пациенты с ХАП, принимавшие «Аргинин-цинк» / Patients with CNP receiving Arginine-zinc

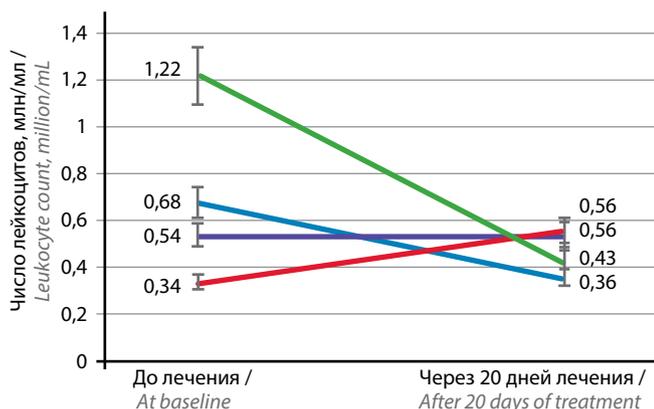


Рис. 10. Уровень лейкоцитов в эякуляте до и после лечения «Простатиленом® АЦ» и комплексом «Аргинин-цинк» с патоспермией на фоне варикоцеле и хронического абактериального простатита (ХАП)

Fig. 10. Leukocyte level in the ejaculate at baseline and after treatment with Prostatilen® AC and Arginine-zinc in patients with sperm pathology and concomitant varicocele and chronic nonbacterial prostatitis (CNP)

которые обеспечивают сперматозоиды энергией, необходимой для их движения. Представленные результаты могут стать основанием для использования препарата у пациентов более старшего возраста с ХАП для биологического «страхования» фертильности в случае отсроченного использования эякулята путем криоконсервации у мужчин с факторами риска старения, возможного влияния развивающихся со временем соматических заболеваний и неблагоприятного воздействия химиопрепаратов.

Интересной находкой стала тенденция к уменьшению количества лейкоцитов в эякуляте на фоне приема «Простатилена® АЦ» у пациентов с ХАП. Это может свидетельствовать об антиоксидантном действии на сперматозоиды и улучшении их жизнеспособности. Наше предположение в известной степени может быть поддержано тем, что уменьшение лейкоцитов в эякуляте служит маркером снижения выраженности воспаления. Полученные результаты подтверждаются данными электронной микроскопии, в ходе которой выявлены положительная динамика количества интактных головок нормальной формы с нормальным строением хроматина и акросомы, снижение количества сперматозоидов с недостаточно конденсированным незрелым хроматином и избыточной цитоплазмы на фоне применения «Простатилена® АЦ», что отражает умеренное

влияние препарата на структуру сперматозоидов при ХАП. Число сперматозоидов с гипоплазией акросомы и прореагировавшей акросомой имело тенденцию к уменьшению.

При сравнении влияния «Простатилена® АЦ» и комплекса «Аргинин-цинк» на продукцию АФК в эякуляте выявлено существенное преимущество отечественного препарата в группе пациентов с варикоцеле. В первом случае продукция АФК вследствие лечения уменьшилась более чем в 2 раза, во втором – в среднем на 30 % ($p < 0,001$).

У пациентов с ХАП получены результаты, свидетельствующие о более мощном воздействии «Простатилена® АЦ» на уровень фрагментации ДНК сперматозоидов в сравнении с комплексом «Аргинин-цинк» ($p = 0,017$).

Оценка безопасности

В ходе исследования было зарегистрировано 3 случая развития побочных эффектов: 1 – у пациента, получавшего «Простатилен® АЦ», 2 – у пациентов, принимавших «Аргинин-цинк». Все нежелательные явления были легкой или средней степени тяжести.

Заключение

Препарат «Простатилен® АЦ» является более эффективным и безопасным в сравнении с комплексом «Аргинин-цинк» при применении в течение 20 дней у пациентов с бесплодием. Эффективность терапии «Простатиленом® АЦ» основана на положительных изменениях на фоне его применения у пациентов с варикоцеле и с ХАП. Применение «Простатилена® АЦ» в течение 20 дней увеличивает прогрессивную подвижность сперматозоидов в большей степени, чем использование комплекса «Аргинин-цинк», и может быть рекомендовано для подготовки пациентов к криоконсервации спермы. «Простатилен® АЦ» оказывает более выраженное положительное влияние на морфологию сперматозоидов по сравнению с комплексом «Аргинин-цинк». Снижение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов с ХАП происходит более интенсивно при лечении препаратом «Простатилен® АЦ», чем при лечении комплексом «Аргинин-цинк». У пациентов с ХАП происходит более значительное снижение продукции АФК при применении препарата «Простатилен® АЦ», чем при приеме комплекса «Аргинин-цинк». Безопасность «Простатилена® АЦ» подтверждается отсутствием зарегистрированных в ходе исследования серьезных побочных эффектов. «Простатилен® АЦ» при применении по 1 суппозиторию 1 раз в день хорошо переносится пациентами, что повышает уровень приверженности к терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zegers-Hochschild F, Adamson G.D., Dyer S. et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* 2017;108(3):393–406. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.005.
2. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
3. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1.
4. Филиппов О.С. Причины и факторы развития бесплодия среди населения Сибири. Эпидемиология и инфекционные болезни 2002;(3):47–9. [Filippov O.S. Causes and factors of infertility among the population of Siberia. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases* 2002;(3):47–9. (In Russ.)].
5. Устинова Т.А., Артымук Н.В., Власова В.В., Пыжов А.А. Бесплодие в Кемеровской области. Мать и дитя в Кузбассе 2010;(1):37–9. [Ustinova T.A., Artimuk N.V., Vlasova V.V., Pyshov A.Y. Infertility in couples of Kemerovo Region. *Mat i ditya v Kuzbasse = Mother and baby in Kuzbass* 2010;(1):37–9. (In Russ.)].
6. Фролова Н.И., Белокрыницкая Т.Е., Анохова Л.И. и др. Распространенность и характеристика бесплодия у женщин молодого фертильного возраста, проживающих в Забайкальском крае. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН 2014;(4):54–8. [Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E., Anokhova L.I. et al. Prevalence and characteristics of infertility in young women of reproductive age living in Zabaykalsky District. *Bulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN = Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Centre of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences* 2014;(4):54–8. (In Russ.)].
7. Даржаев З.Ю., Аталян А.В., Ринчиндоржиева М.П., Сутурина Л.В. Частота бесплодия в браке среди городского и сельского женского населения республики Бурятия: результаты популяционного исследования. *Фундаментальная и клиническая медицина* 2017;2(4):14–21. [Darzhaev Z.Yu., Atalyan A.V., Rinchindorzhiyeva M.P., Sutura L.V. Prevalence of female infertility among urban and rural population in Buryat Republic. *Fundamentalnaya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine* 2017;2(4):14–21. (In Russ.)].
8. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин. М.: Литтерра, 2006. С. 52–96. [Alyayev Yu.G., Grigoryan V.A., Chaly M.E. *Violations of sexual and reproductive function in men.* Moscow: Litterra, 2006. Pp. 52–96. (In Russ.)].
9. Корнеев И.А., Зассеев Р.Д., Исакова Э.В. и др. Оказание медицинской помощи с применением вспомогательных репродуктивных технологий у мужчин: обзор клинических рекомендаций и алгоритм маршрутизации пациентов. *Проблемы репродукции* 2018;24(4):59–65. [Korneev I.A., Zasseev R.D., Isakova E.V. et al. Assisted reproductive techniques in men: review of clinical guidelines and workup algorithm. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction* 2018;24(4):59–65. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/repro20182404159.
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103(3):e18–25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.103.
11. Евдокимов В.В., Жуков О.Б., Бабушкина Е.В. Анализ параметров эякулята у мужчин в различных возрастных группах. *Андрология и генитальная хирургия* 2016;17(2):65–7. [Evdokimov V.V., Zhukov O.B., Babushkina E.V. Analysis of ejaculate parameters in different age groups. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2016;17(2):65–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-65-67.
12. Цуканов А.Ю., Ляшев Р.В. Нарушение венозного кровотока как причина хронического абактериального простатита (синдрома хронической тазовой боли). *Урология* 2014;(4):33–8. [Tsukanov A.Yu., Lyashev R.V. Disorders of venous blood flow as a cause of chronic abacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome). *Urologiya = Urology* 2014;(4):33–8. (In Russ.)].
13. Жуков О.Б., Капто А.А., Михайленко Д.С., Евдокимов В.В. Варикозная болезнь органов таза мужчины. *Андрология и генитальная хирургия* 2016;(4):71–5. [Zhukov O.B., Kapto A.A., Mikhaylenko D.S., Evdokimov V.V. Varicose veins of the pelvis men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2016;(4):71–5. (In Russ.)].
14. Gat Y., Gornish M., Heiblum M., Joshua S. Reversal of benign prostate hyperplasia by selective occlusion of impaired venous drainage in the male reproductive system: novel mechanism, new treatment. *Andrologia* 2008;40(5):273–81. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2008.00883.x.
15. Жуков О.Б., Уколов В.А., Жуков А.А. Комплексная терапия патоспермии у больных после рентгеноэндоваскулярной склеротерапии тестикулярных вен. *Андрология и генитальная хирургия* 2012;13(4):70–7. [Zhukov O.B., Ukolov V.A., Zhukov A.A. Combined therapy pathospermia patients after endovascular sclerotherapy of testicular veins. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2012;13(4):70–7. (In Russ.)].
16. Гамидов С.И., Попков В.М., Шатылко Т.В. и др. Место медикаментозной терапии в лечении мужчин с варикоцеле. *Урология* 2018;(5):114–21. [Gamidov S.I., Popkov V.M., Shatylo T.V. et al. The role of drug therapy in the management of varicocele. *Urologiya = Urology* 2018;(5):114–21. (In Russ.)].
17. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др. Современный подход к терапии мужского бесплодия у больных с варикоцеле. *Терапевтический архив* 2012;84(10):56–61. [Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. et al. Current approach to therapy for male infertility in patients with varicocele. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive.* 2012;84(10):56–61. (In Russ.)].
18. Евдокимов В.В., Селиванов Т.О. Нарушение сперматогенеза при варикоцеле. *Патогенез и прогноз лечения. Андрология и генитальная хирургия* 2006;(3):12–8. [Evdokimov V.V., Selivanov T.O. Spermatogenesis disorders in patients with varicocele. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2006;(3):12–8. (In Russ.)].
19. Agarwal A., Rana M., Qiu E. et al. Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility. *Andrologia* 2018;50(11):e13126. DOI: 10.1111/and.13126.
20. Dieamant F., Petersen C.G., Mauri A.L. et al. Semen parameters in men with varicocele: DNA fragmentation, chromatin packaging, mitochondrial membrane potential, and apoptosis. *JBRA Assist Reprod* 2017;21(4):295–301. DOI: 10.5935/1518-0557.20170053.



Вклад авторов

О.Б. Жуков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Е.Е. Брагина: участие в разработке дизайна исследования, проведение электронно-микроскопического исследования сперматозоидов, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
А.В. Левина: участие в разработке дизайна исследования, анализ полученных данных;
В.В. Евдокимов, М.М. Акрамов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Р.А. Терушкин, А.С. Шахов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка материала;
А.Э. Васильев: лечение больных.

Authors' contributions

O.B. Zhukov: development of study design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
E.E. Bragina, development of study design, electron microscopy, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
A.V. Levina: development of study design, analysis of the obtained data;
V.V. Evdokimov, M.M. Akramov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
R.A. Terushkin, A.S. Shakhov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, statistical analysis;
A.E. Vasilyev: treatment.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.Б. Жуков/O.B. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0003-3872-5392>
Е.Е. Брагина/E.E. Bragina: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>
А.В. Левина/A.V. Levina: <https://orcid.org/0000-0002-0395-2184>
В.В. Евдокимов/V.V. Evdokimov: <https://orcid.org/0000-0001-5673-4810>
Р.А. Терушкин/R.A. Terushkin: <https://orcid.org/0000-0002-3103-5287>
М.М. Акрамов/M.M. Akramov: <https://orcid.org/0000-0002-5904-9859>
А.С. Шахов/A.S. Shakhov: <https://orcid.org/0000-0002-9778-2656>
А.Э. Васильев/A.E. Vasilyev: <https://orcid.org/0000-0001-6550-1939>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен междисциплинарным этическим комитетом Ассоциации сосудистых урологов и репродуктологов 27 июля 2018 г. (протокол № 1).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the interdisciplinary ethics committee of Association of Vascular Urologists and Reproductologists in 2018, July 27 (meeting record No. 1).

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 22.02.2020. **Принята к публикации:** 19.04.2020.

Article submitted: 22.02.2020. **Accepted for publication:** 19.04.2020.