АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ | ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY
2 ТОМ 22 / VOL. 22 2021

DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-2-54-65

CC BY 4.0

Пептидный биорегулятор Сампрост® в коррекции патоспермии при различных видах секреторного бесплодия

О.Б. Жуков[1, 2], Е.Е. Брагина[3, 4], В.В. Евдокимов[5], М.М. Акрамов[1], А.С. Шахов[3], А.Э. Васильев[6]

[1]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
[2]Ассоциация сосудистых урологов и репродуктологов; Россия, 105187 Москва, ул. Мироновская, 18;
[3]Научно-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;
[4]ФГБУН «Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;
[5]Научно-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;
[6]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр., 4

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

Цель исследования – оценка клинико-лабораторной эффективности пептидного биорегулятора Сампрост® в коррекции патоспермии у мужчин с секреторным типом бесплодия, обусловленным хроническим абактериальным простатитом (ХАП) и варикоцеле в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В многоцентровое исследование было включено 30 пациентов в возрасте от 23 до 51 года: 15 пациентов с ХАП (1-я группа) и 15 пациентов с бесплодием, обусловленным варикоцеле в послеоперационном периоде (2-я группа). Пациенты всех групп получали Сампрост® в течение 20 дней в виде внутримышечных инъекций – 5 мг ежедневно. Дизайн исследования предусматривал традиционное клинико-лабораторное и специализированное обследование с изучением уровня антиспермальных антител, исследованием фрагментации ДНК сперматозоидов методом TUNEL, оценкой оксидативного стресса, тестом на криотолерантность, электронным микроскопическим исследованием эякулята. Статистическая обработка материала проводилась с использованием парного теста Стьюдента для зависимых выборок, а также непараметрического Т-критерия Уилкоксона. Расчеты производились с помощью программы SigmaPlot 12.5.

Результаты. Средний возраст участников исследования составил 36,91 ± 4,5 года (диапазон 23–51 год). Среди сопутствующих и перенесенных заболеваний у участников исследования наиболее часто встречались рецидивирующее варикоцеле, синдром Мея–Тернера, варикозная болезнь вен таза. При оценке эффективности отмечено более существенное влияние препарата Сампрост® на показатели пациентов с ХАП: увеличение объема эякулята на 11,5 %, концентрации сперматозоидов – на 19,4 %. Прогрессивная подвижность сперматозоидов в большей степени возросла в группе больных с варикоцеле – на 12,2 %, чем в группе с ХАП – 11,4 %. Аналогичные данные были получены при криотесте.

После 20-дневного применения препарата Сампрост® отмечено значительное снижение уровня свободных радикалов в эякуляте: в 2,5 раза в группе пациентов с ХАП и в 2,3 раза в группе больных с варикоцеле. Анализ этих показателей может свидетельствовать об антиоксидантном действии на сперматозоиды, испытывающие серьезную нагрузку в борьбе со свободными радикалами. Это предположение также подтверждается данными электронно-микроскопического исследования сперматозоидов, показавшего положительную динамику количества интактных головок нормальной формы с нормальным строением хроматина и акросомы, количества сперматозоидов с недостаточно конденсированным незрелым хроматином.

Выводы. Препарат Сампрост® является эффективным и безопасным лекарственным препаратом для больных с секреторным типом мужского бесплодия.

С помощью методов статистического анализа выявлены статистически значимые различия между группами исследования, которые свидетельствуют, что препарат Сампрост® более эффективен у пациентов с секреторным типом мужского бесплодия в случае ХАП, чем у больных с варикоцеле в послеоперационном периоде. Наиболее существенные изменения касаются объема эякулята, концентрации, жизнеспособности сперматозоидов и уровня свободных радикалов.

Двадцатидневный курс приема препарата Сампрост® способствует увеличению прогрессивной подвижности сперматозоидов при криотесте у больных с варикоцеле и ХАП и может быть использован для обоснованной подготовки

больных к криоконсервации гамет и в подготовительных программах вспомогательных репродуктивных технологий с использованием интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов. Снижение фрагментации ДНК и данные электронно-микроскопического исследования сперматозоидов свидетельствуют о возможном влиянии препарата Сампрост® на морфологию сперматозоидов и требуют дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: секреторный тип мужского бесплодия, патоспермия, хронический абактериальный простатит, варикоцеле, пептидный биорегулятор Сампрост®, фрагментация ДНК сперматозоидов, электронная микроскопия сперматозоидов, спермограмма, мужская фертильность

Для цитирования: Жуков О.Б., Брагина Е.Е., Евдокимов В.В. и др. Пептидный биорегулятор Сампрост® в коррекции патоспермии при различных видах секреторного бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2021;22(2):54–65. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-2-54-65

Peptide bioregulator amprost® in the correction of pathospermia in various types of secretory infertility

O.B. Zhukov[1, 2], E.E. Bragina[3, 4], V.V. Evdokimov[5], M.M. Akramov[1], A.S. Shakhov[3], A.E. Vasiliev[6]

[1]RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;
[2]Association of Vascular Urologists and Reproductologists; 18 Mironovskaya St., Moscow 105187, Russia;
[3]A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University; Bld. 40, 1 Leninskie Gory, Moscow 119992, Russia;
[4]N.P. Bochkov Research Center for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;
[5]N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;
[6]National Research Center for Hematology, Moscow, Ministry of Health of Russia; 4 Novy Zykovsky proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Oleg Borisovich Zhukov *ob.zhukov@yandex.ru*

The aim of the study was to evaluate the clinical and laboratory effectiveness of the peptide bioregulator Samprost® in the correction of pathospermia in men with secretory type of infertility caused by chronic nonbacterial prostatitis (CNP) and varicocele in the postoperative period.

Materials and methods. The multicenter study included 30 patients between 23 and 51 years of age: 15 patients with CNP (1st group) and 15 men with infertility due to varicocele in the postoperative period (2nd group). Patients of all groups received Samprost® for 20 days in the form of intramuscular injections of 5 mg daily. The study design provided for a traditional clinical, laboratory and specialized examination with the study of the level of antisperm antibodies, the study of sperm DNA fragmentation by the TUNEL method, the assessment of oxidative stress, a cryotolerance test, and an electron microscopic examination of the ejaculate. Statistical processing of the material was carried out using the paired Student's t test for dependent samples, and the Wilcoxon nonparametric T test was also used. The calculations were performed using the SigmaPlot 12.5 program.

Results. The average age of the study participants was 36.91 ± 4.5 years (23–51 years). Among the concomitant and past diseases, the most common were patients with recurrent varicocele, May–Turner syndrome, varicose veins of the pelvis. When evaluating the effectiveness, the results of the study showed a more significant effect of the drug Samprost® in the group of patients with CNP. This concerned an increase in ejaculate volume by 11.5 %, an increase in sperm concentration by 19.4 %. Progressive sperm motility increased more in the group of patients with varicocele by 12.2 %, compared with the CNP group – 11.4 %. Similar data were obtained during cryotest.

After 20-day use of the Samprost® a significant decrease in the level of free radicals in the ejaculate was noted: by 2.5 times in the group with CNP and by 2.3 in the group of patients with varicocele. Analysis of these indicators may indicate an antioxidant effect on the effect on the sperm cell, which is under serious stress in the fight against free radicals. This assumption is also confirmed by the EMIS data, which showed a positive dynamics in the number of intact heads of normal form with a normal structure of chromatin and acrosome, the number of spermatozoa with insufficiently condensed immature chromatin.

Conclusion. Samprost® is an effective and safe drug for patients with secretory type of male infertility. Based on the methods of statistical analysis, including statistically significant differences in the study groups, Samprost® is more effective in patients with secretory type of male infertility in the case of CNP than in patients with varicocele in the postoperative period. More significant changes relate to the volume, concentration of sperm viability and a decrease in the level of free radicals

The 20-day course of Samprost® increases progressive sperm motility during cryotest in patients with varicocele and CNP and can be used for substantiated preparation of patients for gamete cryopreservation and its use in preparatory assisted reproductive technologies programs using intra cytoplasmic sperm injection. A decrease in DNA fragmentation and the received electron microscopic examination of the sperm data indicate a possible influence of Samprost® on sperm morphology and require further research in this area.

Key words: secretory type of male infertility, pathospermia, chronic nonbacterial prostatitis, varicocele, peptide bioregulator Samprost®, sperm DNA fragmentation, electron microscopy, spermogram, male fertility

For citation: Zhukov O.B., Bragina E.E., Evdokimov V.V. et al. Peptide bioregulator Samprost® in the correction of pathospermia in various types of secretory infertility. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2021;22(2):54–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-2-54-65

Введение

Реализация мужской репродуктивной функции сравнима с обороноспособностью страны и возможностями государства противостоять внешней агрессии в эпоху реструктуризации мирового пространства. Внутренние национальные особенности репродуктивного поведения мужского населения во многом определяются существующими социальными моделями, сложившимися в эру войн и период восстановления гендерной асимметрии населения. Ученые-репродуктологи всего мира не разделяют концепции бесплодия по половому признаку, а стремятся говорить о семейном нарушении репродуктивной функции [1]. A. Agarwal и соавт., включившие в метаанализ результаты 16 исследований, сообщают о высокой частоте (20–70 %) мужского фактора среди бесплодных пар во всем мире [2]. При этом наблюдения указывают на прогрессирующее ухудшение качества спермы за последние десятилетия. Изменения сперматогенеза у мужчин старшей возрастной категории обусловлены ростом повторных браков и присоединяющихся секреторных факторов нарушения фертильности. На долю мужского фактора бесплодия в таких семейных парах приходится от 1/3 до 1/2 числа случаев [3]. Современные исследования указывают на тесную связь ухудшения качества спермы с возрастом: уменьшение объема эякулята, количества сперматозоидов, подвижности и снижение числа морфологически нормальных форм сперматозоидов. Также отмечено повышение фрагментации ДНК сперматозоидов. У мужчин старшего возраста увеличивается частота ошибок репликаций, снижаются репаративные процессы, лежащие в основе регуляции случайных поломок структуры хроматина половых клеток. Старший возраст мужчины ассоциируется с более длительным временем достижения самостоятельной беременности партнершей, ухудшением качества эмбрионов, снижением частоты оплодотворения, имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), рисками спонтанных абортов, развитием у рожденных детей нейрокогнитивных дефектов, аутизма, эпилепсии, шизофрении, некоторых форм рака (лейкемия, лимфома) [4].

Нарушение фертильности мужчин оценивают как многофакторное состояние, которое может быть связано с наличием органических изменений (варикоцеле, гипогонадизм, крипторхизм и т. д.) органов половой системы, а может возникать вследствие функциональной патозооспермии при хроническом абактериальном простатите (ХАП). Классификация причин мужского бесплодия строится с учетом локализации нарушения и его природы. Патогенетическая классификация бесплодия включает следующие группы: секреторное бесплодие, обусловленное врожденными и приобретенными заболеваниями; экскреторное бесплодие, обусловленное врожденным или приобретенным нарушением транспорта сперматозоидов по семявыносящим путям; иммунологическое бесплодие; идиопатическое бесплодие (отсутствуют известные причины) [5].

Одной из наиболее серьезных форм мужского бесплодия является секреторная. Эта форма наиболее часто обусловлена варикоцеле и ХАП. Конгестивные процессы органов малого таза на фоне половой дизритмии отрицательно влияют на функции добавочных половых желез. Происходит ухудшение качества эякулята, создаются условия для иммунной реактивности к сперматозоидам, усиливаются процессы свободно-радикального окисления, что может активировать фрагментацию ДНК сперматозоидов.

В исследовании отечественных ученых, включавшем 35 пациентов с диагнозом ХАП и потерей беременности у партнерш в анамнезе, выявлено, что у 51 % наблюдаемых были зафиксированы повышенные значения фрагментации ДНК сперматозоидов (выше 15 %) [6].

В связи с высокой распространенностью ХАП у мужчин в старшей возрастной группе и его возможным влиянием на сперматогенез важен поиск новых, эффективных препаратов, улучшающих показатели сперматогенеза и снижающих симптоматику синдрома хронической тазовой боли у мужчин среднего возраста [7]. ХАП может быть инициирован трансформацией вен таза при варикоцеле. Это подтверждается тем, что существует тесная сосудистая связь между органами мошонки и предстательной железой. Эта связь реализуется через внутреннюю подвздошную вену и/или через вену семявыносящего протока. Такой вено-венозный анастомоз при варикоцеле предполагает влияние эндокринных органов мошонки на тазовые структуры и предстательную железу, приводя к нарушениям ее пролиферации и инициируя патозооспермию [8–10].

Важными патогенетическими факторами, нарушающими фертильность этих пациентов, являются гипертермия, венозная ишемия и оксидативный стресс, приводящие к каскаду компенсаторно-приспособительных реакций на клеточном и органо-системном уровне в некоторых случаях [11–13]. Возникающая венозная

гиперволемия или ишемия при варикоцеле запускает механизмы выработки интерлейкинов 1 и 6 и гормона лептина [14–16]. Эти вещества, в свою очередь, способствуют выработке активных форм кислорода, которые служат причиной изменения морфологии сперматозоидов и приводят к нарушению их структурно-функциональных параметров. Разорвать этот «порочный круг» взаимного отягощения возможно не только хирургическим путем, устраняя рефлюкс, нормализуя органную гипертермию и улучшая микроциркуляцию, но и корригируя оксидативный стресс, комплексно воздействуя на каскад патофизиологических реакций при секреторном бесплодии.

Считается что варикоцеле присутствует 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 являться причиной вторичного бесплодия.

Подобная тесная анатомо-функциональная взаимосвязь между варикоцеле и ХАП обусловливает возможность общего патогенетического лечения.

Нами проведено исследование, цель которого – оценка клинико-лабораторной эффективности пептидного биорегулятора Сампрост® в коррекции патоспермии мужчин с секреторным типом бесплодия, обусловленным ХАП и варикоцеле в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

В исследование было включено 30 пациентов с секреторным типом мужского бесплодия: 15 пациентов с ХАП (1-я группа) и 15 пациентов с бесплодием, обусловленным варикоцеле в послеоперационном периоде от 1 года и более (2-я группа). Пациентам обеих групп в рамках повседневной клинической практики был назначен 20-дневный курс терапии препаратом Сампрост®: внутримышечно по 5 мг 1 раз/сут. В ходе исследования проводилась регистрация демографических, клинических и лабораторных данных пациентов. Все пациенты дали письменное согласие на обработку и использование в целях изыскательной работы своих персональных данных. Пациенты рандомизированы по возрасту, сроку бесплодия, характеру патозооспермии.

Дизайн исследования предусматривал традиционное клинико-лабораторное обследование больных с бесплодием, а также включал специализированное обследование с определением спермограммы и уровня антиспермальных антител, исследованием фрагментации ДНК сперматозоидов методом TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling), оценкой оксидативного стресса, тест на криотолерантность, электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов (ЭМИС).

Критерии включения пациентов в исследование были следующими: подписанное информированное согласие; мужской пол; возраст – 18–51 год; признаки ХАП; секреторная форма бесплодия – отсутствие беременности 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 не менее 5 млн/мл; отсутствие травм половых органов; отсутствие выраженной соматической патологии; способность пациента понять суть исследования и дать письменное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критерии невключения: гиперчувствительность 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 исследователя, 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 за 6 мес до него; тяжелые нарушения функциональной активности печени и/или почек, (превышение верхней границы референсных значений аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина, мочевины более чем на 20 %); выраженные патологические изменения в результатах других лабораторных или инструментальных исследований (за исключением нарушений сперматогенеза); наличие любого онкологического заболевания; наличие острого инфекционного заболевания, туберкулеза, положительных маркеров сифилиса, вируса иммунодефицита человека, гепатитов (В и С) и инфекций, передающихся половым путем; токсические и/или лучевые профессиональные или экологические воздействия в анамнезе; алкогольная или наркотическая зависимость; предшествующая (в течение 60 дней до скринингового визита) терапия, направленная на лечение мужского бесплодия и/или усиление фертильности, иммуносупрессивная и/или иммуномодулирующая терапия; неспособность или нежелание следовать положениям протокола клинического исследования.

По условиям исследования больные прекратили прием препаратов, влияющих на сперматогенез, за 90 дней до начала исследуемой терапии.

Для оценки различий между 2 рядами измерений (сделанными до приема препарата и после) использовали парный тест Стьюдента для зависимых выборок, а также непараметрический Т-критерий Уилкоксона, если выборка не имела нормального распределения. Подсчеты производились с помощью программы SigmaPlot 12.5.

Результаты

Средний возраст участников исследования составил 36,91 года (диапазон 23–51 год) (табл. 1).

Таблица 1. *Возраст участников исследования, годы*

Table 1. *Age of the study participants, years*

Группа Group	Число пациентов Number of patients	M ± SD	Min–max
Пациенты с варикоцеле Patients with varicocele	15	30,6 ± 3,20	23– 36
Пациенты с ХАП Patients with CNP	15	40,2 ± 4,5	36–51
Все пациенты *All patients*	30	36,91 ± 4,5	23–51

Примечание. *Здесь и в табл. 3–4: ХАП – хронический абактериальный простатит.*
Note. *Here and in table 3–4: CNP – chronic nonbacterial prostatitis.*

Среди сопутствующих и перенесенных заболеваний, по данным анамнеза, наиболее частыми были рецидивирующее варикоцеле – 9 случаев, синдром Мея–Тернера в сочетании с варикозной болезнью вен таза – 10, кисты придатков яичек – 6, васкулогенная эректильная дисфункция – 4 (2 случая – патологический венозный дренаж, 2 случая – эректильная дисфункция артериогенного генеза), хронический геморрой – 4, болезнь Пейрони – 3, венозная мальформация головки полового члена – 1 случай. Данные заболевания могут быть отражением проявления системного коллагеноза и/или несостоятельности соединительной ткани с дисморфофобией (табл. 2).

Таблица 2. *Сопутствующие и перенесенные заболевания у пациентов в группах исследования*

Table 2. *Concomitant and transferred diseases in patients in the study groups, the number of cases*

Нозологическая форма Nosological form	Число случаев Number of cases	
	Пациенты с варикоцеле Patients with varicocele	Пациенты с ХАП Patients with CNP
Варикозная болезнь таза Varicose veins of the pelvis	4	3
Рецидивирующее варикоцеле Recurrent varicocele	9	–
Синдром Мея–Тернера May–Thurner syndrome	3	–
Вено окклюзивная эректильная дисфункция, патологический венозный дренаж Veno-occlusive erectile dysfunction, pathological venous drainage	2	–
Кисты придатков яичек Cysts of the epididymis of testis	4	2
Аорто-мезентериальная компрессия левой почечной вены Aortomesenteric compression of the left renal vein	2	–
Хронический тонзиллит Chronic tonsillitis	–	1
Болезнь Пейрони Peyronie disease	–	3
Преждевременная эякуляция Premature ejaculate	–	3
Хронический геморрой Chronic hemorrhoids	1	3
Васкулогенная эректильная дисфункция, артериальная недостаточность Vasculogenic erectile dysfunction, arterial insufficiency	–	2
Венозная мальформация головки полового члена Venous malformation of the glans penis	1	–
Всего случаев *Total*	26	17

Сопутствующие и перенесенные заболевания выявлены у 22 (73,4 %) из 30 пациентов; общее число случаев составило 43 и было представлено 12 нозологическими формами. Это соответствует реальной клинической картине встречаемости подобных сопутствующих заболеваний в данных нозологических формах.

Следует отметить, что в группе с ХАП было 3 пациента с преждевременной эякуляцией, которые улучшили свое качество жизни и время интравагинальной задержки семяизвержения до 3 мин на фоне терапии Сампростом® в течение 20 дней. Время интравагинальной задержки семяизвержения составляло до лечения менее 1 мин (в среднем 52,3 ± 7,0 с), а после лечения в среднем выросло до 3,7 ± 1,2 мин.

При триплексном ультразвуковом исследовании подвздошных сосудов и мошонки выявлены изменения эхоструктуры мошонки у исследуемой группы пациентов, которые в основном были связаны с расширением подвздошных вен – в 6 (20 %) случаях и расширением вен лозовидного сплетения – в 9 (27,7 %) случаях, также выявлены 2 случая мелких кальцинатов в области яичка.

При трансректальном ультразвуковом исследовании предстательной железы выявлено, что расширение вен перипростатического венозного сплетения наиболее характерно для больных с варикоцеле и варикозной болезнью вен таза. Диаметр расширенных перипростатических вен составлял в среднем около 7 мм, 32,2 % случаев соответствовали I стадии варикозной болезни вен таза. Наиболее существенное увеличение предстательной железы за счет гипертрофического простатита отмечено в группе больных с ХАП, где превышение средних размеров над нормативными параметрами составило 21,8 % и встречалось у каждого 3-го больного. А наличие фиброзных участков в ткани предстательной железы достигало 17,3 %. Следует отметить, что терапия Сампростом® в течение 20 дней привела к снижению не только объема предстательной железы на 19,4 %, но и способствовала уменьшению количества остаточной мочи у этой категории больных на 58 %, что может быть использовано в случае гипертрофического простатита с нарушением эвакуаторной функции.

Наиболее частыми существенными нарушениями сперматогенеза были астенозооспермия и астенотератозооспермия, выявленные у 21 (70 %) пациента, нормозооспермия наблюдалась у 5 (17 %) пациентов, олигозооспермия – у 4 (13 %) пациентов (табл. 3).

Изменение показателей в группе пациентов с хроническим абактериальным простатитом

По результатам статистической обработки материала установлено, что после курса лечения препаратом Сампрост® в группе пациентов с ХАП изменились следующие показатели.

1. Статистически значимо увеличился объем эякулята – с 3,61 ± 0,17 до 4,22 ± 0,19 мл (парный *t*-тест, $p \leq 0{,}001$) (рис. 1).

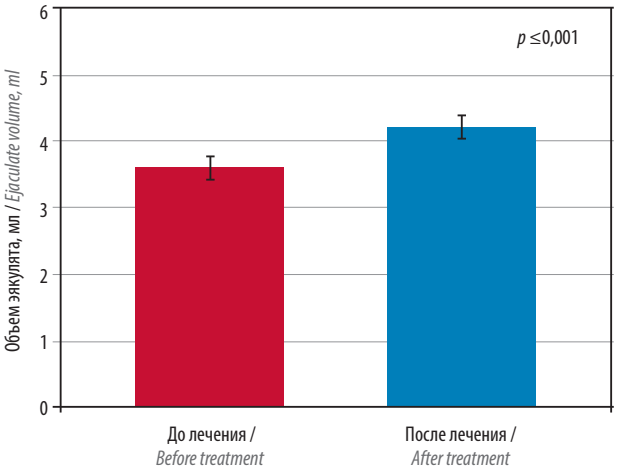

Рис. 1. *Объем эякулята у пациентов с ХАП до и после курса лечения препаратом Сампрост®. Здесь и на рис. 2–8: ХАП – хронический абактериальный простатит*

Fig. 1. *Ejaculate volume in patients with CNP before and after treatment with Samprost®. Here and in Fig. 2–8: CNP is a chronic nonbacterial prostatitis*

2. Статистически значимо увеличилась концентрация сперматозоидов в эякуляте – с 36,33 ± 8,53 до 43,00 ± ± 9,00 млн/мл (критерий знаковых рангов Уилкоксона, $p \leq 0{,}001$) (рис. 2).

Таблица 3. *Особенности сперматогенеза у пациентов в группах исследования, n*

Table 3. *Spermatogenesis in patients in the study groups, n*

Группа Group	Нормозооспермия Normozoospermia	Олигозооспемия Oligozoospemia	Астенозооспермия Asthenozoospermia	Астенотератозооспермия Asthenoteratozoospermia	Всего Total
Пациенты с варикоцеле Patients with varicocele	2	2	5	6	15
Пациенты с ХАП Patients with CNP	3	2	3	7	15
Всего Total	5	4	8	13	30

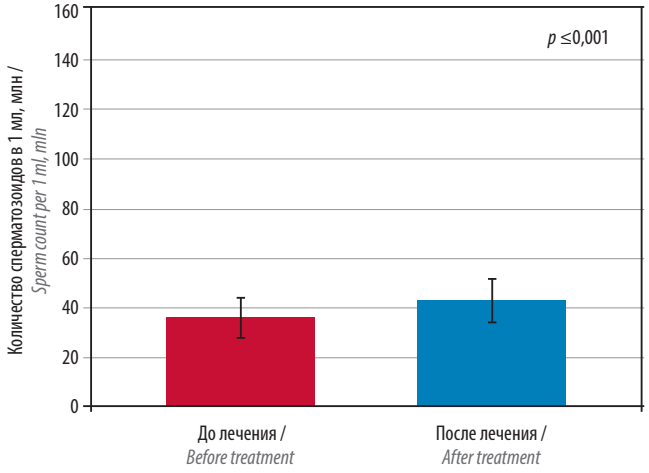

Рис. 2. *Количество сперматозоидов в 1 мл эякулята у пациентов с ХАП до и после курса лечения препаратом Сампрост®*

Fig. 2. *Sperm count per 1 ml of ejaculate in patients with CNP before and after treatment with Samprost®*

3. Статистически значимо увеличилось общее количество сперматозоидов в эякуляте – со 145,60 ± 45,29 млн до 163,61 ± 46,69 млн (парный *t*-тест, $p = 0,023$) (рис. 3).

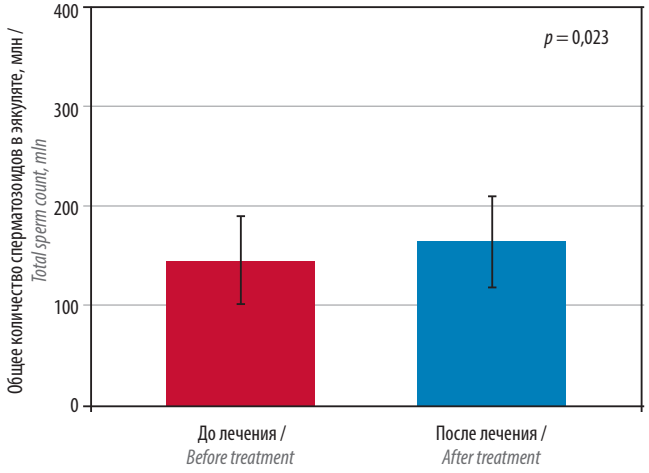

Рис. 3. *Общее количество сперматозоидов в эякуляте у пациентов с ХАП до и после курса лечения препаратом Сампрост®*

Fig. 3. *Total sperm count in patients with CNP before and after treatment with Samprost®*

4. Статистически значимо увеличилась средняя прогрессивная подвижность сперматозоидов – рост количества прогрессивно подвижных сперматозоидов с 19,47 ± ± 1,96 до 22,33 ± 1,91 % (парный *t*-тест, $p = 0,001$) (рис. 4).

5. Улучшился показатель жизнеспособности сперматозоидов – доля жизнеспособных сперматозоидов статистически значимо выросла, с 63,00 ± 4,26 до 68,20 ± ± 3,44 % (парный *t*-тест, $p = 0,025$) (рис. 5).

6. Статистически значимо увеличилась доля сперматозоидов, в которых отсутствовала фрагментированная ДНК – с 83,67 ± 1,43 до 91,40 ± 0,94 % (парный *t*-тест, $p \leq 0,001$) (рис. 6).

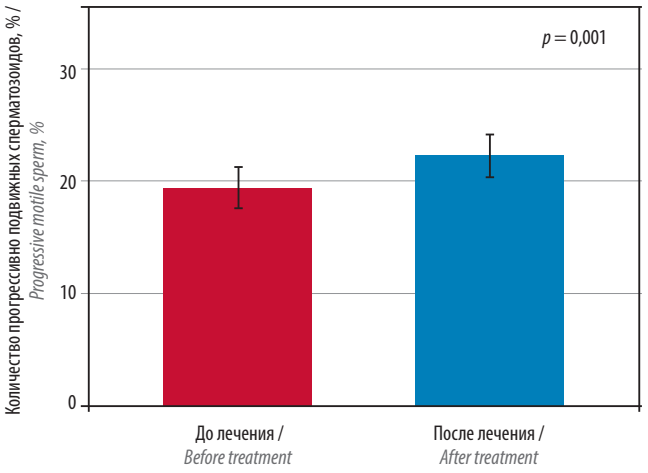

Рис. 4. *Прогрессивная подвижность сперматозоидов у пациентов с ХАП до и после курса лечения препаратом Сампрост®*

Fig. 4. *Progressive motile sperm in patients with CNP before and after treatment with Samprost®*

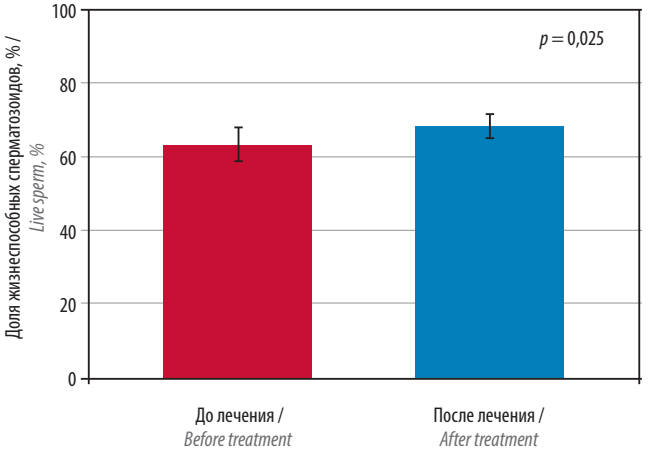

Рис. 5. *Доля жизнеспособных сперматозоидов у пациентов с ХАП до и после курса лечения препаратом Сампрост®*

Fig. 5. *Live sperm in patients with CNP before and after treatment with Samprost®*

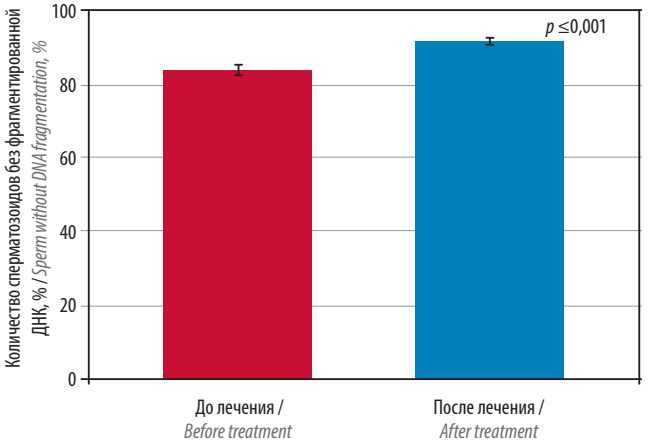

Рис. 6. *Доля сперматозоидов без фрагментированной ДНК у пациентов с ХАП до и после курса лечения препаратом Сампрост®*

Fig. 6. *Percentage of sperm without fragmented DNA in patients with CNP before and after treatment with Samprost®*

7. Продукция активных форм кислорода статистически значимо снизилась при лечении препаратом – с 18,98 ± 4,51 · 10^6 до 7,33 ± 1,55 · 10^6 RLU\c (критерий знаковых рангов Уилкоксона, $p \leq 0{,}001$) (рис. 7).

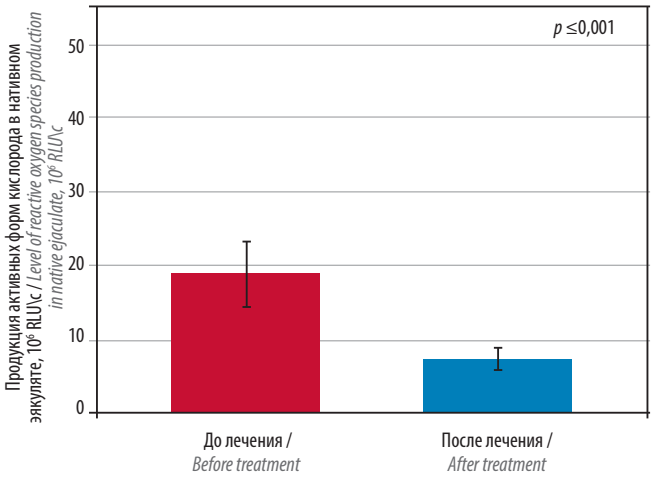

Рис. 7. *Продукция активных форм кислорода в эякуляте у пациентов с ХАП до и после курса лечения препаратом Сампрост®*

Fig. 7. *Level of reactive oxygen species production in the ejaculate of patient with CNP before and after treatment with Samprost®*

8. Концентрация сперматозоидов после теста на криотолерантность статистически значимо увеличилась при применении препарата – с 23,40 ± 4,44 до 25,53 ± ± 4,92 млн/мл (парный *t*-тест, $p = 0{,}022$) (рис. 8).

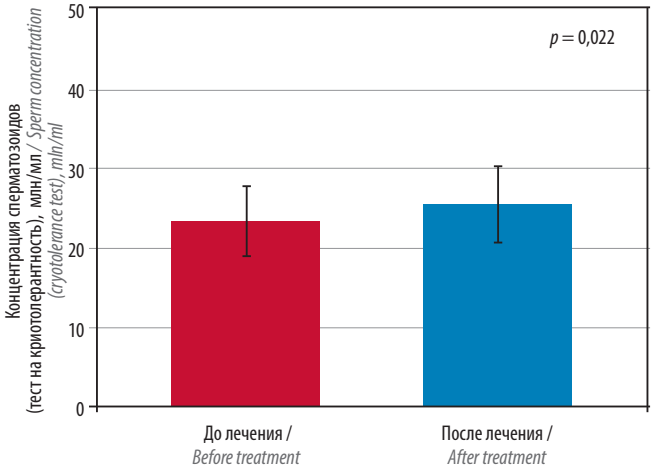

Рис. 8. *Концентрация сперматозоидов у пациентов с ХАП до и после курса лечения препаратом Сампрост® (криотолерантность)*

Fig. 8. *Sperm concentration in patients with CNP before and after treatment with Samprost® (cryotolerance)*

Во всех вышеуказанных случаях изменения, произошедшие после лечебного воздействия, больше, чем те, которые могли бы быть случайными; различия статистически значимы.

Изменение показателей в группе пациентов с варикоцеле

По результатам статистической обработки материала выявлено, что после курса лечения препаратом Сампрост® в группе пациентов с варикоцеле изменились следующие показатели.

1. Статистически значимо увеличилась прогрессивная подвижность сперматозоидов – количество прогрессивно подвижных форм возросло с 27,40 ± 3,13 до 33,60 ± 3,69 % (парный *t*-тест, $p = 0{,}003$) (рис. 9).

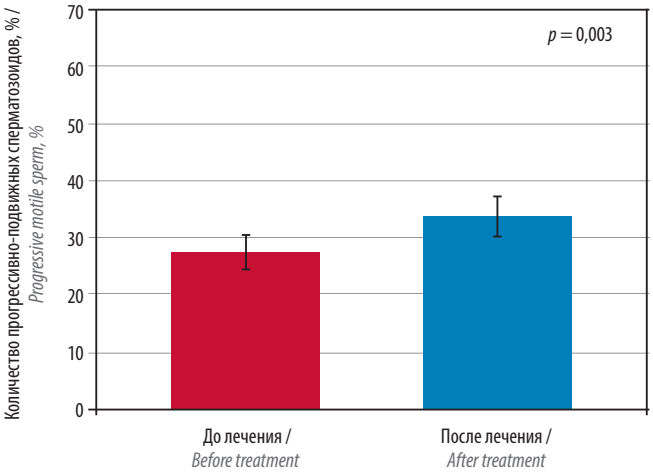

Рис. 9. *Прогрессивная подвижность сперматозоидов у пациентов с варикоцеле до и после курса лечения препаратом Сампрост®*

Fig. 9. *Progressive motile sperm in patients with varicocele before and after treatment with Samprost®*

2. Статистически значимо увеличилась доля сперматозоидов, в которых отсутствовала фрагментированная ДНК – с 87,47 ± 1,22 до 93,60 ± 0,65 % (парный *t*-тест, $p \leq 0{,}001$) (рис. 10).

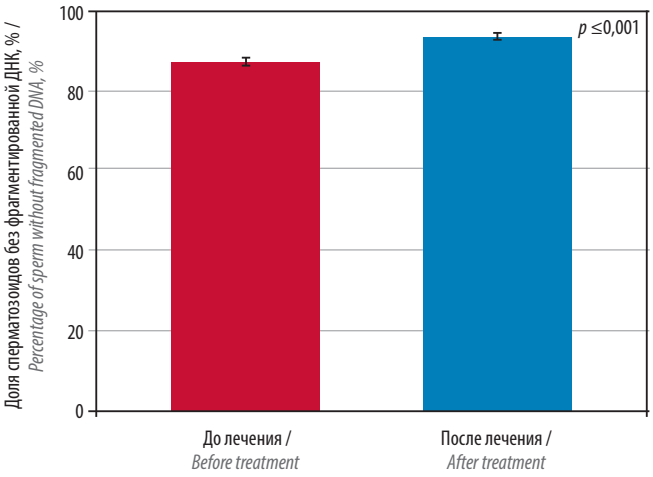

Рис. 10. *Доля сперматозоидов без фрагментированной ДНК у пациентов с варикоцеле до и после курса лечения препаратом Сампрост®*

Fig. 10. *Percentage of sperm without fragmented DNA in patients with varicocele before and after treatment with Samprost®*

3. Продукция активных форм кислорода статистически значимо снизилась при лечении препаратом – с 13,70 ± 1,91 · 10^6 до 5,41 ± 0,89 · 10^6 RLU\c (критерий знаковых рангов Уилкоксона, $p \leq 0{,}001$) (рис. 11).

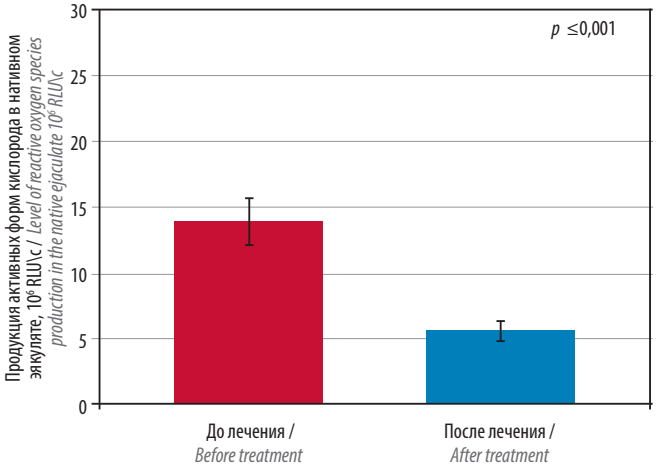

Рис. 11. *Продукция активных форм кислорода в эякуляте у пациентов с варикоцеле до и после курса лечения препаратом Сампрост®*

Fig. 11. *Level of reactive oxygen species production in the ejaculate of patient with CNP before and after treatment with Samprost®*

Во всех перечисленных случаях изменения, произошедшие после лечебного воздействия, больше, чем те, которые могли бы быть случайными; различия статистически значимы.

Для оценки ультраструктуры сперматозоидов, степени нарушения конденсации хроматина и структурной целостности сперматозоидов проводилось ЭМИС. Определяли содержание интактных головок сперматозоидов – нормальной формы с нормальным строением хроматина и акросомы, отсутствием крупных вакуолей, занимающих более 1/3 площади ядра (в норме данный показатель составляет не менее 4 %). Динамика изменений в группах до и после лечения представлена в табл. 4.

Содержание сперматозоидов с незрелым хроматином статистически достоверно уменьшилось в группах пациентов как с варикоцеле, так и с ХАП после лечения по сравнению с уровнем до лечения (см. табл. 4). После терапии уменьшился уровень деградации акросомы в группе с варикоцеле. Содержание сперматозоидов с избыточной остаточной цитоплазмой было практически равно таковому до лечения.

Обсуждение

В ходе данного исследования с участием 30 пациентов проведена оценка эффективности, безопасности и переносимости пептидного биорегулятора Сампрост® в коррекции патоспермии у мужчин с секреторным типом бесплодия, обусловленным ХАП и варикоцеле в послеоперационном периоде.

Все участники исследования соответствовали критериям включения и имели признаки мужского бесплодия, нарушения сперматогенеза. Дизайн исследования предусматривал обследование и лечение 2 групп пациентов –

Таблица 4. *Средние значения показателей электронно-микроскопического исследования сперматозоидов у пациентов с варикоцеле и ХАП до и после лечения препаратом Сампрост®, %*

Table 4. *Average values of indicators of electron microscopic examination of spermatozoa in patients with varicocele and CNP before and after treatment with Samprost®, %*

Группа Group	Незрелый хроматин Immature chromatin	Избыточная остаточная цитоплазма Excess residual cytoplasm	Гипоплазия акросомы Acrosomal hypoplasia	Деградация акросомы Acrosome degradation	Аномалия митохондрий Mitochondrial anomalies	Аномалия жгутиков Flagellum abnormalities
До лечения Before treatment						
Пациенты с варикоцеле Patients with varicocele	22,5 ± 13,0	23,2 ± 12,0	43,5 ± 7,0	16,5 ± 6,0	19,1 ± 7,0	19,0 ± 7,0
Пациенты с ХАП Patients with CNP	34,5 ± 11,0*	22,6 ± 7,0*	49,5 ± 8,0	16,7 ± 6,0	13,2 ± 8,0	15,0 ± 6,0
После лечения After treatment						
Пациенты с варикоцеле Patients with varicocele	16,9 ± 14,0*	21,9 ± 8,0*	48,11 ± 9,0	14,2 ± 6,0	16,6 ± 6,0	12,0 ± 6,0
Пациенты с ХАП Patients with CNP	27,5 ± 11,0	21,4 ± 7,0	49,4 ± 9,0	20,8 ± 6,0	16,5 ± 6,0	12,1 ± 5,0

**Различия между показателями статистически значимы.*
**Significant differences between values.*

с ХАП и с варикоцеле. Пациенты обеих групп получили 20-дневный курс препарата Сампрост®. За 3 мес до начала данного курса пациентами был прекращен прием препаратов, влияющих на состав спермы.

При анализе применяли статистические методы парного сравнения и дисперсионного анализа согласно характеристикам полученной выборки и оцениваемому критерию. Анализ безопасности проводился по данным пациентов, принявших хотя бы 1 дозу препарата ($n = 30$), анализ эффективности – по максимальному количеству пациентов, на которых удалось собрать полные данные ($n = 30$).

При оценке эффективности в данном исследовании продемонстрировано более существенное влияние препарата Сампрост® на показатели пациентов с ХАП. Увеличение объема эякулята в этой группе по результатам лечения составило 11,5 %. Данные изменения, по нашему мнению, связаны с улучшением секреторной функции главных желез предстательной железы. Увеличение концентрации сперматозоидов у пациентов с ХАП в среднем составило 19,4 % по сравнению с исходными значениями, что связано со способностью некоторых регуляторных полипептидов стимулировать выработку сперматозоидов человека. Следствием этих 2 факторов стало увеличение количества сперматозоидов в группе с ХАП.

По нашему мнению, Сампрост® способствует восстановлению структуры митохондрий, которые обеспечивают сперматозоиды энергией, необходимой для их движения. Так, в исследовании продемонстрировано увеличение прогрессивной подвижности сперматозоидов на 11,4 % в группе больных с ХАП и на 12,2 % у больных с варикоцеле. Мы считаем, что подвижность сперматозоидов обеспечивается за счет энергии гликолиза, одним из ферментов которого является глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, прочно связанная с фиброзным слоем жгутика сперматозоида. Возрастание подвижности сперматозоидов, возможно, обусловлено действием агентов, уменьшающих избыточное количество активных форм кислорода. Выявленный эффект усиления подвижности сперматозоидов может быть связан с активацией метаболических путей, приводящей к увеличению содержания глутатиона, восстановлению активных центров глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, к повышению активности фермента.

Причины повышения жизнеспособности сперматозоидов у больных с ХАП (на 10,8 %) связаны с нормализацией активной подвижности и структуры сперматозоидов. Умеренное снижение фрагментации ДНК сперматозоидов (на 10,9 % у больных с ХАП и на 10,3 % у больных с варикоцеле) связано с компенсацией морфологических изменений и восстановлением метаболической активности митохондриального комплекса гамет.

Продемонстрировано существенное снижение уровня свободных радикалов в эякуляте на фоне приема препарата Сампрост® – в 2,5 раза в группе с ХАП и в 2,3 раза в группе больных с варикоцеле. Анализ этих показателей может говорить об антиоксидантном действии на сперматозоиды, испытывающие серьезную нагрузку в борьбе со свободными радикалами. Это предположение также подтверждается данными ЭМИС, показавшими положительную динамику количества интактных головок нормальной формы с нормальным строением хроматина и акросомы, количества сперматозоидов с недостаточно конденсированным незрелым хроматином.

Статистически значимое увеличение доли прогрессивно подвижных сперматозоидов (на 10,3 %) при криотесте может улучшить результаты применения протоколов ВРТ и подготовку к криоконсервации гамет у больных, заинтересованных в сохранении репродуктивной функции, особенно у пациентов с варикоцеле. По данным ЭМИС впервые выявлена семиотическая морфология сперматозоидов в группе больных с ХАП. Статистически достоверное повышение содержания сперматозоидов с незрелым хроматином и деградацией акросомы, с избыточной остаточной цитоплазмой на головке и на шейке было выявлено у пациентов 2-й группы.

Полученные результаты исследования могут быть положены в основу полипептидной терапии больных с секреторным типом мужского бесплодия, особенно в случаях ХАП для рациональной их коррекции парентеральными препаратами с высоким балансом эффективности и безопасности.

Выводы

1. Препарат Сампрост® является эффективным и безопасным лекарственным препаратом у больных с секреторным типом мужского бесплодия.
2. По результатам статистического анализа выявлены статистически значимые различия в группах исследования, свидетельствующие, что препарат Сампрост® более эффективен у пациентов с секреторным типом мужского бесплодия в случае ХАП, чем у больных с варикоцеле в послеоперационном периоде. Наиболее существенные изменения после терапии – увеличение объема эякулята, концентрации, жизнеспособности сперматозоидов и снижение уровня свободных радикалов.
3. Двадцатидневный курс препарата Сампрост® способствует увеличению прогрессивной подвижности сперматозоидов при криотесте у больных с варикоцеле и ХАП и может быть использован для обоснованной подготовки больных к криоконсервации гамет и в подготовительных программах ВРТ с использованием интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов.

4. Снижение фрагментации ДНК сперматозоидов и полученные данные ЭМИС свидетельствуют о возможном влиянии Сампроста® на морфологию сперматозоидов и требуют дальнейших исследований в этой области.
5. Безопасность парентерального полипептидного биорегулятора Сампрост® подтверждена отсутствием зарегистрированных в ходе исследования серьезных нежелательных явлений, имеющих определенную связь с терапией.
6. Использование препарата Сампрост® по лечебной схеме 5 мг 1 раз в день в течение 20 дней хорошо переносится пациентами и характеризуется высоким уровнем приверженности терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А. и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы. Экспериментальная и клиническая урология 2019;4:4–12. [Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A. et al. Male infertility in the Russion Fedeation: Statistical data for 2000–2018 years. Experimental'naya I klinicheskaya urologiya = Experimental Clinical Urology 2019;4:4–12. (In Russ.)]. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12.
2. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. Reprod Biol Endocrinol 2015;13(1):37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1.
3. 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):39-42. [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):39-42. (In Russ.).]. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-65-67.
4. Johnson S.L., Dunleavy J., Gemmell N.J., Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev 2015;19:22–33. DOI: 10.1016/j.arr.2014.10.007.
5. Рубрикатор клинических рекомендаций по мужскому бесплодию Минздрава РФ. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/5. [Rubricator of clinical recommendations on male infertility of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/5. (In Russ.)].
6. Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г. и др. Отдаленные результаты лечения препаратом Простатилен® АЦ больных хроническим абактериальным простатитом с повышенной степенью фрагментации ДНК сперматозоидов. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):52–7. [Borovets S.Yu., Rybalov M.A., Gorbachev A.G. et al. Long-term results of treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis and increased level of sperm DNA fragmentation with the Prostatilen® AC drug. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(2):52–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-52-57.
7. 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. [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.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-26-35.
8. 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.)].
9. Жуков О.Б., Капто А.А., Михайленко Д.С., Евдокимов В.В. Варикозная болезнь органов таза мужчины. Андрология и генитальная хирургия 2016;17(4):72–7. [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; 17(4):72–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-72-77.
10. 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.
11. Жуков О.Б., Уколов В.А., Жуков А.А. Комплексная терапия патоспермии у больных после рентгенэндоваскулярной 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.)].
12. 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., Shatylko T.V. et al. The role of drug therapy in the management of varicocele. Urologiya = Urology 2018;5:114–21. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2018.5.114-121.
13. 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.)].
14. Евдокимов В.В., Селиванов Т.О. Нарушение сперматогенеза при варикоцеле. Патогенез и прогноз лечения. Андрология и генитальная хирургия 2006;7(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;7(3):12–8. (In Russ.)].
15. 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.
16. 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, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
В.В. Евдокимов, М.М. Акрамов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
А.С. Шахов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка материала;
А.Э. Васильев: клиническое обследование пациентов, получение данных для анализа.
Autors' contribution
O.B. Zhukov: development of the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the text of the article;
E.E. Bragina: participation in the development of the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
V.V. Evdokimov, M.M. Akramov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
A.S. Shakhov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, statistical processing of the material;
A.E. Vasiliev: sclinical examination of patients, obtaining data for analysis.

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
В.В. Евдокимов / V.V. Evdokimov: https://orcid.org/0000-0001-5673-4810
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 28 июля 2020 г. (протокол № 2). 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 2020, July 28 (meeting record No 2).. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 21.06.2021. **Принята к публикации:** 15.07.2021.
Article submitted: 21.06.2021. **Accepted for publication:** 15.07.2021.