рецензируемый журнал

ФАРМАТЕКА

для практикующих врачей

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

К МОСКОВСКОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ШКОЛЕ

bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media



РНМОТ

Специальный выпуск 2016

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ

bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Н.А. Нашивочникова, В.Н. Крупин, С.А. Селиванова
ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава РФ, Нижний Новгород

COMPLEX THERAPY OF IDIOPATHIC INFERTILITY

N.A. Nashivochnikova, V.N. Krupin, S.A. Selivanova
SBEI HPE NizhSMA of RMPH, Nizhny Novgorod

Представлены результаты использования антиоксидантного комплекса «Синергин» в терапии 27 мужчин из бесплодных пар с различными формами идиопатической патозооспермии и с уровнем фрагментации ДНК, превышавшим нормативные значения. При оценке спермограмм после применения комплекса, содержащего убихинон, ликопин, β-каротин, рутин, витамины С и Е, в течение 3 месяцев у пациентов с идиопатическим бесплодием отмечена нормализация баланса окислительных и антиокислительных процессов в сперме и снижение процента фрагментации ДНК сперматозоидов. Сделано заключение о целесообразности включения комплекса «Синергин» в схему терапии идиопатической патозооспермии при повышенном уровне фрагментации ДНК сперматозоидов.

Ключевые слова: *мужское бесплодие, идиопатическая патозооспермия, фрагментация ДНК сперматозоидов, антиоксидантный комплекс «Синергин», убихинон*

The article presents the results of the use of the antioxidant complex «Sinergin» in the treatment of 27 men from infertile couples with various forms of idiopathic pathozoospermia and increased level of DNA fragmentation. After application of complex containing ubiquinone, lycopene, β-carotene, rutin, vitamins C and E for 3 months, analysis of spermograms in patients with idiopathic infertility has revealed the normalization of balance of oxidative and antioxidative processes and a reduction of percentage of DNA fragmentation in sperm cells. It was concluded that inclusion of complex «Sinergin» in the scheme of treatment of idiopathic pathozoospermia with elevated levels of DNA fragmentation in sperm cells is feasible.

Key words: *male infertility, idiopathic pathozoospermia, DNA fragmentation of sperm cells, antioxidant complex «Sinergin», ubiquinone*

Введение

Высокая доля сперматозоидов с повреждениями ДНК не всегда коррелирует с обычными параметрами спермограммы. В то же время фрагментация ДНК сперматозоидов может оказывать влияние на ранние этапы эмбрионального развития, особенно на формирование бластоцисты и частоту наступления беременности в циклах экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида [1, 2, 5].

Фрагментация ДНК сперматозоидов является относительно недавно открытой, интенсивно исследуемой в последнее десятилетие причиной мужского бесплодия и отцовского эффекта нарушений раннего эмбрионального развития. Причиной разрывов ДНК считают процессы изменения структуры хроматина в ходе сперматогенеза и апоптоз [5].

Фрагментация ДНК сперматозоидов – нарушение целостности их ДНК, связанное с упаковкой патологического хроматина или дефицитом протамина, оказывающее негативное влияние на репродуктивные исходы при естественном зачатии или в программах вспомогательных репродуктивных технологий. У бесплодных мужчин процент сперматозоидов с нарушением целостности ДНК – более 30%, у здоровых фертильных мужчин – менее 15%.

Одним из современных принципов терапии инфертильности у мужчин, обусловленной фрагментацией ДНК, является коррекция окислительного стресса, восполнение витаминов, микроэлементов и низкомолекулярных пептидов [3, 4, 6].

Целью настоящего исследования стало изучение влияния комплекса терапии для коррекции окислительного стресса на поврежденную ДНК сперматозоидов.

Материал и методы

В исследовании участвовали 27 бесплодных супружеских пар, у которых при нормальных показателях спермограммы мужа отмечались либо отсутствие беременности у супруги (бесплодный брак от 1 года до 8 лет), либо неоднократно происходившие выкидыши, либо многократные отрицательные попытки искусственного оплодотворения.

Критериями включения в исследование служили:

- отсутствие клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса в половых железах;
- отсутствие инфекций репродуктивного тракта, диагностированных методом полимеразной цепной реакции;
- отсутствие аутоиммунных реакций против сперматозоидов, сопровождающихся выработкой антиспермальных антител;
- концентрация сперматозоидов не менее 10 млн/мл;
- отсутствие эякуляторных нарушений;
- отсутствие выраженной соматической патологии.

Исследование эякулята проводили в соответствии с требованиями ВОЗ [10]: оценивали концентрацию, подвижность и долю нормальных форм,

bionika-media

Таблица 1. **Основные показатели спермограммы на фоне приема комплекса «Синергин», M±σ** (n=27)

Показатели спермограммы	До лечения	1 месяц лечения	3 месяца лечения
Подвижность сперматозоидов (быстрое поступательное движение) А, %	28,3±0,9	30,9±0,7	35,8±1,6
Медленное поступательное движение В, %	13,6±0,6	11,7±0,8	11,2±0,2
Нормальные формы, %	21,6±0,6	23,0±0,51	24,1±0,65
Подвижность сперматозоидов через 4 часа, %	22,3±0,9	23,6±0,5	26,3±1,9

методом MAR определяли процент сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами. Оценку степени фрагментации ДНК определяли с помощью TUNEL-теста, общую антиокислительную активность спермы (ОАА) – по обесцвечиванию радикал-катиона ABTS.

Все пациенты с выявленным высоким процентом фрагметации ДНК получали терапию в течение трех месяцев.

Одним из наиболее перспективных веществ для коррекции окислительного стресса является убихинон (коэнзим Q_{10}) – компонент цепи переноса электронов и непосредственный участник процесса окислительного фосфорилирования [8]. Убихинон определяется в хорошо измеряемых концентрациях в сперме, где он выполняет важные метаболические и антиокислительные функции [9].

Многокомпонентная биологически активная добавка к пище (БАД) «Синергин»* является средством, которое разрабатывалось непосредственно для решения проблемы фрагментации ДНК и представляет собой сбалансированный комплекс, содержащий убихинон, а также β-каротин, ликопин, рутин, витамины С и Е.

Мужчины исследуемых пар в возрасте от 25 до 48 лет (средний возраст – 32±1,6 года) получали комплекс «Синергин» по 2 капсулы во время еды в течение 3 месяцев. Такая продолжительность курса связана с периодом сперматогенеза (72 дня).

Полученные лабораторные данные обрабатывали методами вариационной статистики при помощи t-критерия Стьюдента для независимых и парных значений, χ^2 и критерия знаков.

Результаты

Всем пациентам исследуемой группы (27 человек) проведен анализ эякулята, при этом были оценены основные параметры, характеризующие подвижность и жизнеспособность сперматозоидов: процент сперматозоидов с поступательным движением, процент живых сперматозоидов и жизнеспособность сперматозоидов через 4 часа.

Анализ стандартных показателей спермограммы показал, что после приема комплекса «Синергин» в течение 3 месяцев быстрая подвижность сперматозоидов (А) выросла на 26,5%, количество сперматозоидов с медленным поступательным движением (В) уменьшилось на 17,6%, а количество нормальных форм возросло на 11,6% ($p>0,5$; *табл. 1*).

Параметры свободнорадикального гомеостаза эякулята обследованных мужчин до и после приема комплекса «Синергин» представлены в *табл. 2*. При этом отмечена высокая достоверность изменений в сторону снижения процента фрагментации ДНК (на 35,9%) и увеличения ОАА на применение данного комплекса ($p<0,05$).

По нашим данным, применение «Синергина» в течение 3 месяцев привело к снижению уровня сперматозоидов с фрагментацией ДНК практически до уровня фертильных мужчин (менее 15%).

Оценка окислительного стресса подразумевает определение как интенсивности свободнорадикальных процессов, так и антиоксидантного статуса. Сперма обладает большим набором антиоксидантов со сходным механизмом действия, поэтому их изолированное определение не всегда соответствует актуальному состоянию антиокислительных систем. Более предпочтителен анализ ОАА, который позволяет дать обобщенную оценку неферментативного звена антиоксидантной защиты и применяется в качестве вспомогательного теста в диагностике мужской инфертильности [7]. Нами констатировано более чем двукратное уменьшение этого показателя при бесплодии (1,21 нМ/мл), что свидетельствует об истощении антиокислительного потенциала эякулята при репродуктивной патологии. Использование комплекса «Синергин» оказывало положительное действие, которое заключалось в достоверном повышении величины ОАА в эякуляте.

Основным результатом нашего исследования в парах с идиопатическим бесплодием (n=27) явилось зарегистрированное наступление 3 беременностей на протяжении 5 месяцев наблюдения, завершившихся срочными родами.

Обсуждение

Согласно полученным результатам обследования пациентов, был сделан вывод, что высокое содержание сперматозоидов с повреждениями ДНК не всегда коррелирует с обычными параметрами спермограммы.

«Синергин» зарекомендовал себя как препарат выбора при мужском бесплодии, связанном с повышенным

Таблица 2. **Параметры свободнорадикального гомеостаза эякулята обследованных мужчин до и после приема комплекса «Синергин», M±σ** (n=11)

Показатель	До лечения	1 месяц лечения	3 месяца лечения
Фрагментация ДНК, %	23,1±1,1	17,2±2,7	14,8±0,6
ОАА, нМ/мл	1,21±0,08	2,11±0,01	2,54±0,03

* БАД - НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media

уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Следует отметить, что 3 месяца – оптимальный срок для улучшения морфологических параметров сперматозоидов. Прием антиоксидантного комплекса «Синергин» приводит к снижению количества сперматозоидов с фрагментацией ДНК практически до уровня фертильных мужчин (менее 15%), а также достоверно повышает величину ОАА в эякуляте.

Выводы

1. Прием препарата «Синергин» в течение 3 месяцев приводит к снижению количества сперматозоидов с фрагментацией ДНК на 35,9%, способствует коррекции окислительного стресса эякулята.
2. Эффект терапии проявляется уже через месяц приема препарата, максимальный эффект наблюдается через 3 месяца.
3. Используемый препарат не вызывал аллергических реакций и других побочных явлений.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение «Синергина» в комплексной терапии идиопатического бесплодия, включая использование вспомогательных репродуктивных технологий, и считать эти рекомендации патогенетически обоснованными.

bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media

ЛИТЕРАТУРА

1. *Воробьева О.А., Воскресенская А.В., Одинцов А.А., Филатов М.В. Мужское бесплодие и нарушение структурной организации хроматина сперматозоидов. Существует ли связь? Пробл. репрод. 2005;6:56–62.*
2. *Воробьева О.А., Филатов М.В., Леонтьева О.А. Значение анализа организации хроматина ядер сперматозоидов в диагностике мужского бесплодия. Пробл. репрод. 1997;4:23–7.*
3. *Галимов Ш.Н., Громенко Д.С., Галимова Э.Ф., Громенко Ю.Ю., Исхаков И.Р. Влияние L-карнитина на показатели эякулята у мужчин у бесплодных пар. Урология. 2012; 1:47–51.*
4. *Agarwal A., Said T.M. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. Hum. Reprod. 2003;19(4):331–45.*
5. *Ahmadi A., Ng S.C. Fertilizing ability of DNA-damaged spermatozoa. J. Exp. Zool. 1999;284: 96–704.*
6. *Gharagozloo P., Aitken R. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. Hum. Reprod. 2011;26(7):1628–40.*
7. *Kashou A., Sharma R., Agarwal A. Assessment of oxidative stress in sperm and semen. Methods Mol. Biol. 2013;927:351–61.*
8. *Mancini A., Balercia G. Coenzyme Q (10) in male infertility: physiopathology and therapy. Biofactors. 2011;37(5):374–80.*
9. *Nadjarzadeh A., Sadeghi M., Amirjannati N., Vafa M.R., Motevalian S.A,, Gohari M.R., Akhondi M.A., Yavari P., Shidfar F. Coenzyme Q10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen parameters in idiopathic oligo- asthenoteratozoospermia: a randomized double-blind, placebo controlled trial. J. Endocrinol. Invest. 2011;34(8): 224–28.*
10. *WHO laboratory manual for the examination of human sperm and semem-cervical mucus interaction. WHO, 4 edition. Cambridge: University Press 1999. 128 p.*

Поступила / Received: 19.01.2015
Принята в печать / Accepted: 25.01.2016

Автор для связи: Н.А. Нашивочникова – ассистент кафедры урологии им. Е.В. Шахова ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава РФ, Нижний Новгород; e-mail: dom17.doctor@mail.ru

Corresponding author: O.N. Nashivochnikova – Teaching Assistant at the Department of Urology n.a. E.V. Shakhov SBEI HPE NizhSMA of RMPH, Nizhny Novgorod; e-mail: dom17.doctor@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. Для цитирования: Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Селиванова С.А. Комплексная терапия идиопатического бесплодия. Фарматека. 2016;Московская урологическая школа 1:68–71.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests. For citations: Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Selivanova S.A. Complex therapy of idiopathic infertility. Farmateka. 2016;Moskovskaja urologicheskaja shkola 1:68–71. (in Russian).

© Н.А. Нашивочникова, В.Н. Крупин, С.А. Селиванова, 2016

bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media