



УРОЛОГИЯ

2

• МОСКВА •

2017

*Ш. Н. Галимов, Р. М. Ахметов, Э. Ф. Галимова,
Ф. М. Байрамгулов, Л. Р. Биккулова*

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ КОМПЛЕКСА
СПЕРОТОН НА МУЖСКУЮ ФЕРТИЛЬНОСТЬ
ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ БЕСПЛОДИИ**

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ КОМПЛЕКСА СПЕРОТОН НА МУЖСКУЮ ФЕРТИЛЬНОСТЬ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ БЕСПЛОДИИ

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

² ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр», Уфа, Россия

Автор для связи: Ш. Н. Галимов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии; e-mail: sngalim@mail.ru

Цель исследования: охарактеризовать влияние комплекса Сперотон на показатели свободнорадикального гомеостаза эякулята мужчин из бесплодных семейных пар и вероятность наступления беременности у партнерш.

Материалы и методы. В исследование включены 30 мужчин с идиопатическим бесплодием в возрасте от 26 до 43 лет (средний возраст – $33 \pm 4,8$ года). Все пациенты получали Сперотон по 1 капсуле 1 раз в день во время еды в течение 3 мес. Группу сравнения составили 29 мужчин фертильного возраста, имевших от 1 до 3 здоровых детей. Анализ рутинной спермограммы бесплодных мужчин продемонстрировал отсутствие отклонений от нормы основных показателей: объема эякулята, концентрации и общего количества сперматозоидов, а также содержания их патологических форм. Определялись маркеры окислительного повреждения макромолекул эякулята с использованием стандартных диагностических тест-систем.

Результаты. У пациентов с бесплодием неясного генеза выявлены статистически значимые изменения степени химической модификации биополимеров эякулята. Уровень гидропероксидов липидов у бесплодных мужчин был существенно выше, чем у фертильных доноров. После приема Сперотона содержание гидропероксидов липидов понизилось и практически не отличалось от такового в группе контроля. Назначение препарата сопровождалось также снижением содержания биомаркера окислительного повреждения ДНК 8-oxodG и тенденцией к нормализации степени карбонильной модификации белков эякулята. У пяти семейных пар на фоне лечения констатировали наступление беременности.

Заключение. Прием Сперотона сопровождался нормализацией баланса про- и антиоксидантных процессов в эякуляте, что нашло отражение в уменьшении окислительной деструкции биополимеров сперматозоидов. Выявленные молекулярные особенности действия препарата лежат в основе восстановления оплодотворяющей способности и повышения вероятности наступления беременности. Результативность терапии составила 16,7%. Сперотон является перспективным препаратом, который улучшает функциональные характеристики сперматозоидов, способствуя развитию беременности у супружеских пар с мужским фактором бесплодия.

Ключевые слова: мужское бесплодие, окислительный стресс, карнитин, селен, цинк, α -токоферол, фолиевая кислота

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Галимов Ш.Н., Ахметов Р.М., Галимова Э.Ф., Байрамгулов Ф.М., Биккулова Л.Р. Молекулярные аспекты влияния комплекса Сперотон на мужскую фертильность при идиопатическом бесплодии. Урология. 2017;2

Введение. Дисфункция сперматозоидов считается самой частой причиной бесплодия, которое затрагивает приблизительно 1 из 15 мужчин [1], что чаще по сравнению с другими распространенными заболеваниями, такими, например, как сахарный диабет. Таким образом, мужская субфертильность представляет собой глобальную проблему.

До настоящего времени терапия мужской infertility остается недостаточно эффективной, особенно по сравнению с достижениями в лечении бесплодных женщин. Мужчины принимают антиоксиданты в надежде увеличить свои шансы на зачатие, но пока подобная терапия носит эмпирический характер и требует доказательной базы, частью которой может стать проведенное нами исследование [2].

В связи с этим изучение молекулярных механизмов действия препаратов на основе биологически активных соединений различной природы является актуальной задачей современной репродуктивной медицины. Целью мероприятий по преодолению

бесплодия служит достижение эугонадного состояния, которое может быть реализовано путем устранения причин его возникновения, что трудноосуществимо, либо коррекцией основных синдромов через влияние на ключевые патологические звенья и молекулярные мишени, исходя из понимания механизмов повреждения и адаптации процесса фертилизации. Ведущая роль окислительного стресса в генезе расстройств детородной функции предопределяет необходимость восстановления баланса про- и антиоксидантных систем и подразумевает избирательное воздействие на энергетический, липидный, белковый и нуклеотидный домены субклеточных структур и макромолекул [3].

Лечение идиопатического бесплодия представляет собой трудную задачу, поскольку оно не может быть специфическим вследствие неопределенности этиологии и неоднородности контингента пациентов. В связи с этим терапия infertility невыясненной природы основана на общности патогенеза и

предусматривает коррекцию окислительного стресса, а также восполнение дефицита минорных соединений, таких как цинк, селен, токоферол, фолиевая кислота, L-карнитин и др. [4, 5]. Анализ клинической эффективности сбалансированной комбинации этих микронутриентов является актуальной проблемой репродуктивной медицины.

Цель исследования: охарактеризовать влияние комплекса Сперотон на показатели свободнорадикального гомеостаза эякулята мужчин из бесплодных семейных пар и вероятность наступления беременности.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 мужчин из бесплодных пар с идиопатическим бесплодием в возрасте от 26 до 43 лет (средний возраст – $33 \pm 4,8$ года).

Все пациенты получали препарат Сперотон по 1 саше 1 раз в день во время еды в течение 3 мес, что соответствует продолжительности цикла сперматогенеза.

Исследование спермограммы осуществлялось в соответствии с требованиями Руководства ВОЗ двукратно до лечения и через 3 мес после начала приема препарата. Оценивали концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов, объем эякулята.

Определение параметров окислительного статуса эякулята – гидропероксидов липидов (LPx), карбонилированных дериватов белков, биомаркера окислительного повреждения ДНК (8-oxodGu) – проводили с помощью стандартных тест-систем методом иммуноферментного анализа по протоколу, согласно рекомендациям производителя. Данные показатели оценивались по сравнению с контрольной группой, которую составили 29 фертильных мужчин, имевших от 1 до 3 здоровых детей.

Критерии включения: возраст 20–45 лет; отсутствие беременности партнерши в браке (более 12 мес половой жизни без контрацепции); отсутствие клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса в половых железах; отсутствие инфекций репродуктивного тракта; отсутствие аутоиммунных реакций против сперматозоидов (образования антиспермальных антител); концентрация сперматозоидов не менее 10 млн/мл; отсутствие нарушений эякуляции; отсутствие соматических заболеваний.

Критерии исключения: обтурационная или иммунологическая форма бесплодия; наличие бесплодия у партнерши; алкогольная или наркотическая зависимость; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; нарушение функции печени и почек; участие в другом клиническом исследовании в последние 3 мес.

Для статистической обработки использован пакет программ MS Excel 2003 SPSS 12.0 для Windows. Статистическую значимость изменений оценивали с использованием парного *t*-теста Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Анализ рутинной спермограммы бесплодных мужчин продемонстрировал отсутствие отклонений от нормы основных показателей: объема эякулята, концентрации и общего количества сперматозоидов, а также содержания их патологических форм.

Параметры окислительного статуса эякулята до и после назначения препарата приведены в *таблице*.

У бесплодных пациентов исходный уровень LPx, первичных продуктов окисления липидов был статистически значимо выше, чем у фертильных доноров. На фоне приема препарата он снизился и перестал отличаться от контрольных значений ($p > 0,05$). Гидропероксиды липидов нестабильны и превращаются в агрессивные продукты свободнорадикального окисления: малоновый диальдегид, наиболее мутагенный агент, и высокотоксичный 4-гидроксинон-аль, непосредственно подавляющий подвижность сперматозоидов.

У мужчин с бесплодием констатируется также увеличение содержания биомаркера окислительного повреждения ДНК 8-oxodGu (в 1,6 раза по сравнению со здоровыми донорами). В клинических исследованиях было подтверждено, что примерно у 60% пациентов ВРТ-центров и 80% мужчин с диагнозом идиопатического бесплодия обнаруживается патология ДНК сперматозоидов умеренной и тяжелой степени [6]. По нашим данным, поступление комплекса биологически активных соединений, входящих в состав Сперотона, сопровождалось уменьшением 8-oxodGu почти до уровня фертильных мужчин.

Особая роль в повреждении клеточных структур при инициации свободнорадикальных процессов принадлежит карбонильной трансформации белков как важнейшему компоненту протеолиза. В данном исследовании установлен прирост концентрации карбонильных остатков у бесплодных мужчин до $44,1 \pm 3,2$ нм/мг против $28,7 \pm 3,0$ – у фертильных доноров ($p < 0,05$). Этот показатель коррелирует со степенью окислительной деструкции белка в эякуляте. Среднее содержание карбонильных дериватов после терапии снижалось до $37,5 \pm 3,3$ нм/мг. Образование карбонилпептидов может быть следствием активации лизосомальных гидролаз и разрушения спермальных белков с развитием карбонильного стресса в репродуктивной системе.

Очевидно, эффекты Сперотона обусловлены влиянием его компонентов на различные звенья пато-

Т а б л и ц а

Параметры свободнорадикального гомеостаза эякулята обследованных мужчин до и после приема Сперотона

| Показатель | Фертильные доноры | Бесплодные мужчины | |
|------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| | | до лечения | после лечения |
| LPx, нМ/л | $16,6 \pm 1,8$ | $26,2 \pm 1,9^*$ | $19,4 \pm 1,5^{**}$ |
| Карбонилы, нМ/мг | $28,7 \pm 3,0$ | $44,1 \pm 3,2^*$ | $37,5 \pm 3,3^*$ |
| 8-oxodGu, нг/мл | $37,4 \pm 2,3$ | $63,6 \pm 6,4^*$ | $40,9 \pm 3,0^{**}$ |

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – по сравнению с фертильными донорами, ** – по сравнению с исходными показателями.

генеза бесплодия [7, 8]. Так, карнитин, выполняющий роль молекулярного челнока в переносе жирнокислотных остатков в митохондрии, активизирует синтез макроэргов, повышает эффективность процессов сопряжения окисления и фосфорилирования в сперматозоидах, препятствуя утечке электронов из дыхательной цепи, тем самым оказывая не прямое антиоксидантное действие. Селен как эссенциальный кофактор различных изоформ глутатионпероксидазы предотвращает окислительное повреждение тестикул и нормализует андрогенопоэз. Витамин Е, природный антиоксидант, является универсальным протектором клеточных мембран от окислительного повреждения, обладает также свойствами антигипоксанта и иммуномодулятора. Цинк входит в состав спермспецифического белка протамина НР2, необходимого для правильной упаковки и конденсации хроматина в гаметах. Фолиевая кислота препятствует развитию анеуплоидии сперматозоидов, поэтому мужчинам, планирующим зачатие, рекомендуется прием до 400 мкг этого витамина в сутки.

Рациональность подобного комплексного подхода была подтверждена в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Так, у 5 семейных пар группы наблюдения констатировали наступление беременности, т.е. результативность терапии составила 16,7%. В других работах также была отмечена эффективность применения различных антиоксидантов и их комбинаций. В частности, в Кокрановском обзоре 48 рандомизированных контролируемых исследований определен 10%-ный уровень наступления беременности на фоне антиоксидантной терапии [9]. В работе S. Brody [10] беременность была диагностирована у 18–20% партнеров мужчин с необъяснимыми изменениями показателей спермограммы. Г. Т. Сухих и соавт. [11] сообщают о 15%-ной эффективности комплекса Сперотон при идиопатическом бесплодии.

Заключение. В настоящем исследовании установлено, что прием комплексного препарата Сперотон в использованных дозах в течение 3 мес приводил к нормализации антиоксидантных характеристик эякулята, что проявлялось в угнетении перекисления липидов, дезинтеграции ДНК сперматозоидов и тенденции к снижению карбонилирования спермальных белков. Выявленные молекулярные механизмы действия Сперотона лежат в основе восстановления оплодотворяющей способности эякулята и повышения вероятности благоприятных исходов естественной беременности. Применение препарата сопровождалось увеличением частоты зачатия на 16,7%. Сперотон является перспективным комплексным препаратом, который улучшает функциональные характеристики сперматозоидов, способствуя развитию беременности у супружеских пар с мужским фактором бесплодия. Дальнейшие исследования позволяют уточнить схемы назначения препарата с целью совершенствования методики лечения infertility.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Kashanian J., Brannigan R.* Male JAMA patient page. Male infertility. JAMA. 2015;313(17):1770.

2. *Ko E., Siddiqi K., Brannigan R., Sabanegh E.* Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. J. Urol. 2012;187:973–978.

3. *Agarwal A., Sharma R., Sharma R.* Characterizing semen parameters and their association with reactive oxygen species in infertile men. Reprod. Biol. Endocrinol. 2014;12:33. Bozhedomov V.A. Мужской фактор бездетного брака – пути решения проблемы. Урология. 2016;1:28–34. Russian (Божедомов В.А. Мужской фактор бездетного брака – пути решения проблемы. Урология. 2016;1:28–34).

5. *Aitken R.J.* Oxidative stress and the etiology of male infertility. J. Assist. Reprod. Genet. 2016;33(12):1691–1692.

6. *Gharagozloo P., Gutierrez-Adan A., Champroux A., Noblanc A., Kocer A., Drevet J.R., Moazamian A., Aitken R.J.* A novel antioxidant formulation designed to treat male infertility associated with oxidative stress: Promising preclinical evidence from animal models. Human Reproduction. 2016;31(2):252–262. Doi: 10.1093/humrep/dev302.

7. *Lipovac M., Bodner F., Imhof M., Chedraui P.* Comparison of the effect of a combination of eight micronutrients versus a standard mono preparation on sperm parameters. Reprod. Biol. Endocrinol. 2016;14(1):84.

8. *Pavlov V.N., Galimova E.F., Teregulov B.F., Kajbyshev V.T., Galimov Sh.N.* Молекулярные и метаболические аспекты мужского бесплодия. Vestnik urologii. 2016;2:40–59. Russian (Павлов В.Н., Галимова Э.Ф., Терегулов Б.Ф., Кайбышев В.Т., Галимов Ш.Н. Молекулярные и метаболические аспекты мужского бесплодия. Вестник урологии. 2016;2:40–59).

9. *Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Brown J., Yazdani A., Stankiewicz M.T., Hart R.J.* Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst. Rev. 2014;12:CD007411. Doi:10.1002/14651858.CD007411. pub3.

10. *Brody S.* Male factor infertility and oxidative stress: role of diet, lifestyle and nutritional supplements. Androl. Genit. Surg. 2014;15(3):33–41.

11. *Suhij G.T., Popova A.Y., Ovchinnikov R.I., Ushakova I.V.* Влияние комплекса сперотон на функциональные характеристики сперматозоидов у мужчин с идиопатической патозооспермией. Проблемы репродукции. 2016;22(4):106–110. Russian (Сухих Г.Т., Попова А.Ю., Овчинников Р.И., Ушакова И.В. Влияние комплекса Сперотон на функциональные характеристики сперматозоидов у мужчин с идиопатической патозооспермией. Проблемы репродукции. 2016;22(4):106–110).

Поступила 10.02.17

Принята в печать 21.02.17

Received 10.02.17

Accepted 21.02.17

MOLECULAR ASPECTS OF THE IMPACT OF THE SPEROTON COMPLEX ON THE MALE FERTILITY IN IDIOPATHIC INFERTILITY

Sh.N. Galimov¹, R.M. Akhmetov², E.F. Galimova¹, F.M. Bairamgulov², L.R. Bikkulova²

¹Bashkir State Medical University of Minzdrav of Russia, Ufa, Russia; ²Republican Perinatal Center, Ufa, Russia

Corresponding author: Sh. N. Galimov – Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of Biological Chemistry; e-mail: sngalim@mail.ru

Aim To characterize the effect of the Speroton complex on the free radical homeostasis in the ejaculate of males of infertile couples and the likelihood of pregnancy in partners.

Materials and methods The study group comprised 30 men aged between 26 and 43 years (mean 33 ± 4.8 years) with idiopathic infertility. All patients received Speroton one sachet once daily during meals for 3 months. The comparison group consisted of 29 men of fertile age having 1 to 3 healthy children. In infertile men, standard semen parameters including the ejaculate volume, sperm concentration, total count and proportion of abnormal forms were within the normal range. Markers of oxidative damage to ejaculate macromolecules were determined using standard diagnostic testing systems.

Results The patients with idiopathic infertility were found to have statistically significant changes in the degree of chemical modification of ejaculate biopolymers. The level of lipid hydroperoxides in infertile men was significantly higher than in fertile participants. Taking Speroton resulted in the decrease of lipid hydroperoxides to the level that did not differ from that in the control group. Using Speroton was also accompanied by a decrease in the level of the oxidative damage DNA biomarker 8-oxodGu and a tendency toward normalization of the carbonyl modification of the ejaculate proteins. Five married couples in the treatment group reported achieving pregnancy.

Conclusion Taking Speroton was associated with the normalization of the balance of pro- and antioxidant processes in the ejaculate, as indicated by a decrease in the oxidative destruction of sperm biopolymers. The revealed molecular mechanism of the drug action is the basis for restoring the fertilizing ability and increasing the likelihood of pregnancy. The treatment effectiveness was 16.7%. Speroton is a promising drug that improves the functional sperm characteristics and contributes to achieving pregnancy in couples with a male infertility factor.

Keywords: *male infertility, oxidative stress, carnitine, selenium, zinc, α -tocopherol, folic acid*

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Galimov Sh.N., Akhmetov R.M., Galimova E.F., Bairamgulov F.M., Bikkulova L.R. Molecular aspects of the impact of the speroton complex on the male fertility in idiopathic infertility. Urologia. 2017;2 (in Russian)

Сведения об авторах:

Галимов Ш.Н. – д.м.н., профессор, и.о. заведующего кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия; e-mail: sngalim@mail.ru

Ахметов Р.М. – врач-уролог ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр» г. Уфы, Россия; e-mail: ufa.rpc@doctorrb.ru

Галимова Э.Ф. – д.м.н., старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, Россия; e-mail: efgalimova@mail.ru

Байрамгулов Ф. М. – главный врач ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр» г. Уфы, Россия; chiefrpc@yandex.ru

Биккулова Л.Р. – биолог ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр» г. Уфы, Россия

Authors' information:

Galimov Sh.N. – Dr.Med.Sci., Professor, Acting Head of the Department of Biological Chemistry, Bashkir SMU of Minzdrav of Russia, Ufa, Russia; e-mail: sngalim@mail.ru

Akhmetov R.M. – Urologist at the Republican Perinatal Center, Ufa, Russia; e-mail: ufa.rpc@doctorrb.ru

Galimova E.F. – Dr.Med.Sci., Senior Researcher at the Central Research Laboratory, Bashkir SMU of Minzdrav of Russia, Ufa, Russia; e-mail: efgalimova@mail.ru

Bairamgulov F.M. – Chief Physician of the Republican Perinatal Center, Ufa, Russia; chiefrpc@yandex.ru

Bikkulova L.R. – Biologist at the Republican Perinatal Center, Ufa, Russia

СПЕРОТОН®

ПРЕГНОТОН®

СИНЕРГИН®

МАЛЫШ – ОДНА МЕЧТА НА ДВОИХ!



Комбинированный препарат для повышения мужской фертильности

- L-карнитин
- Витамин E
- Цинк
- Фолиевая кислота
- Селен



Препарат для прегравидарной подготовки женского организма

- Экстракт витекса священного
- L-аргинин
- Фолиевая кислота
- Витамин E
- Другие витамины и минералы, необходимые для подготовки к зачатию



Антиоксидантный комплекс для мужчин и женщин

- Коэнзим Q₁₀
- Ликопин
- Бета-каротин
- Витамин E
- Витамин C
- Рутин



8-800-200-86-86
бесплатная горячая линия
www.plan-baby.ru

АКВИОН
PHARMACEUTICALS

СРР № RU.77.99.11.003.E.006698.07.14 от 16.07.2014 г., СРР № RU.77.99.11.003.E.009353.10.14 от 15.10.2014 г., СРР № RU.77.99.29.003.E.001751.04.16 от 21.04.2016 г. Реклама

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ