

Динамика функционального состояния семенников и уровня гомоцистеина в крови под влиянием терапии антиоксидантного препарата Феролл в комплексе с Нейровитаном у мужчин с бесплодием

В.А. Бондаренко¹, А.С. Минухин^{1,2}, Е.И. Скорняков¹

¹ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

²Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Изучены параметры спермограммы, уровни тестостерона, эстрадиола и гомоцистеина в крови у мужчин с идиопатическим бесплодием до и после применения антиоксидантного препарата Феролл совместно с Нейровитаном. Показано, что данная комплексная терапия способствует увеличению концентрации сперматозоидов и усилению их подвижности, положительно влияет на андроген-эстрогенный баланс, приводит к снижению уровня гомоцистеина в крови у мужчин с идиопатическими патоспермиями.

Ключевые слова: андроген-эстрогенный баланс, антиоксидантная терапия, гомоцистеин, идиопатические патоспермии.

Согласно литературным данным, при бесплодии у мужчин отмечают повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) в крови [1, 2]. При этом нарушается биоактивность оксида азота (NO), который влияет на модуляцию сосудов семенников, регулирует продукцию тестостерона (Т) в клетках Лейдига по аутокринному механизму и тем самым действует на сперматогенез [3–5]. Трансформация ГЦ в процессе метаболизма требует участия фолиевой кислоты (ФК), витаминов В₆ и В₁₂ в качестве коферментов или субстратов ферментов. Считается, что в 75% случаев причиной гипергомоцистеинемии является дефицит ФК и этих витаминов [6, 7]. Гипергомоцистеинемия считается ранним маркером дефицита фолатов [8]. Для ее профилактики и лечения специалисты предлагают сбалансированную диету, обогащенную фолатами и витаминами группы В или назначают ФК совместно с витаминами В₁, В₆, В₁₂ [9, 10].

Известно также, что накопление реактивных форм кислорода (ROS) в эякуляте мужчин с бесплодием отрицательно влияет на качество спермы [11, 12]. При этом существует негативная коррелятивная зависимость между уровнями ФК, витамина В₁₂ и ROS в семенной жидкости [13]. Поэтому ФК в качестве антиоксиданта используется при терапии в частности идиопатических патоспермий (ИП) у мужчин, что способствует, прежде всего, увеличению концентрации сперматозоидов [12, 14]. При этом ФК назначали в качестве монотерапии в дозе 5 мг в сутки в течение 26 нед. Некоторые данные свидетельствуют о том, что более существенный терапевтический эффект отмечается во время использования ФК в комплексе с сульфатом цинка [12]. В случае, когда ФК, витамины С и Е, селен и цинк назначали мужчинам с выраженными патоспермиями в течение 3 мес перед проведением программы оплодотворения *in vitro*, это способствовало увеличению частоты наступления беременности [12].

Результаты наших исследований свидетельствуют, что использование препарата Феролл мужчинами с идиопатическими астенозооспермиями (АстЗС) в течение 75 сут способствовало увеличению подвижных и/или активноподвижных сперматозоидов [15]. При этом доза ФК, которую получали паци-

енты, составляла 0,4 мг в сутки, что соответствует суточной потребности организма. Соответственно и другие компоненты Феролла: L-карнитин, L-аргинин, цинк, селен, витамин Е, коэнзим Q₁₀ и глутатион соответствовали профилактическим или минимальным терапевтическим дозам (при этом уровень ГЦ в крови не изучали). Следует помнить, что в состав Феролла не входят витамины группы В. Поэтому определенный интерес представляло исследование его применения с комплексным препаратом, в состав которого входят витамины В₁, В₆, В₁₂.

Цель исследования: изучение влияния препарата Феролл на динамику параметров спермограммы, уровня ГЦ и половых гормонов у мужчин с ИП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 25 мужчин с бесплодием, у которых на основании анализа и клинического обследования были установлены ИП.

Анализ параметров спермограммы в соответствии с критериями ВОЗ [16] установил у 11 пациентов астенозооспермию (АстЗС) и у 15 – олигоастенозооспермию (ОЗС). Всем бесплодным мужчинам в течение 75 дней назначали терапию Фероллом (2 капсулы 2 раза в сутки) совместно с Нейровитаном.

В состав одной капсулы Феролла входят: 110 мг L-карнитина, 62,5 мг L-аргинина, 15 мг витамина Е, 20 мг глутатиона, 10 мг цинка аспаргината, 3,75 мг коэнзима Q₁₀, 0,1 мг фолиевой кислоты, 0,015 мг селена [15].

Одна таблетка Нейровитана содержит: 25 мг окситиамина (витамин В₁ и липоевая кислота), 2,5 мг рибофлавина, 40 мг витамина В₆, 250 мг витамина В₁₂ [17].

До и после лечения у пациентов определяли иммуноферментным методом в крови уровни тестостерона (Т), эстрадиола Е₂ и ГЦ, используя наборы «АлкорБио» (Россия), DRG (США) и «Architect system» (Германия), изучали параметры спермограммы и определяли концентрацию фруктозы в эякуляте [18].

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с использованием U-критерия Манна–Уитни. При сравнительном анализе относительных величин использовали критерий χ^2 . Данные представлены как медианы и квартили.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Спустя 75 дней применения комплексной терапии, анализ параметров спермограммы выявил существенное увеличение концентрации сперматозоидов и их подвижности в двух группах пациентов (табл. 1).

В исследовании отмечали достоверное возрастание энергообеспечивающего фактора сперматозоидов – фруктозы. Усиление не только подвижности сперматозоидов, но и уве-

Динамика параметров спермограммы и концентрация фруктозы в эякуляте у мужчин с бесплодием под влиянием комплексной терапии

Показатель	Астенозооспермия, n=11		Олигоастенозооспермия, n=15	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
Объем эякулята, мл	3,2 (2,2-4,6)	4,0 (2,8-5,0)	4,0 (3,0-5,4)	4,0 (3,2-4,6)
Количество сперматозоидов, млн/мл	34,0 (27,0-56,0)	47,0* (36,0-70,0)	80 (3,0-5,4)	12,0* (8,0-16,0)
Подвижных форм, %	35,0 (28,0-40,0)	50,0* (40,0-50,0)	34,0 (12,0-49,0)	50,0* (40,0-60,0)
Активноподвижных форм, %	18,0 (15,0-26,0)	33,0* (25,0-38,0)	3,0 (0-24,0)	30,0* (10,0-35,0)
Патологических форм, %	57,0 (51,0-69,0)	55,0 (46,0-60,0)	65,0 (59,0-72,0)	60,0* (58,0-67,0)
Фруктоза, ммоль/мл	10,0 (8,2-12,2)	12,9* (10,7-16,7)	11,4 (9,1-18,4)	14,9* (12,2-20,7)

Примечание. * – статистически значимые отличия от показателей до терапии (p<0,05).

Таблица 2

Особенности изменение уровней гомоцистеина и половых гормонов у мужчин с бесплодием под влиянием терапии

Показатель	Астенозооспермия, n=11		Олигоастенозооспермия, n=15	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
Гомоцистеин, ммоль/л	14,8 (11,4-15,9)	12,3* (10,7-14,2)	12,1 (9,8-15,7)	11,7* (9,7-13,9)
Тестостерон, нмоль/л	13,5 (9,5-21,3)	14,9* (11,3-21,4)	15,5 (11,0-25,1)	16,3* (12,9-24,3)
Эстрадиол, нмоль/л	0,18 (0,15-0,26)	0,15* (0,14-0,19)	0,20 (0,18-0,23)	0,16* (0,14-0,19)
Соотношение Т/Е ₂ , усл. ед.	77,8 (50,6-83,6)	96,1* (75,3-108,6)	86,1 (50,5-139,2)	105,8* (77,6-158,4)

Примечание. * – достоверность различий от показателей до терапии (p<0,05).

Таблица 3

Частота соответствия норме уровней половых гормонов и тестостерон-эстрадиоловых соотношений у мужчин с патоспермиями до и после терапии

Показатель	До лечения, n=26	После лечения, n=26	Статистический показатель	
			χ^2	p
Тестостерон >12,0 нмоль/л	65,4	80,8	0,88	>0,05
Эстрадиол <0,20 нмоль/л	53,8	88,5	6,0	<0,05
Соотношение тестостерон/эстрадиол \geq 90,0 усл. ед.	30,8	65,4	4,93	<0,05
Гомоцистеин <15,0 мкмоль/л	53,8	88,5	6,0	<0,05

личение их числа свидетельствует, что комплексное применение препарата Феролл совместно с витаминами группы В является эффективным при терапии идиопатических как АстЗС, так и ОЗС. Монотерапия одним Фероллом приводит прежде всего к активации подвижности сперматозоидов [15]. Комплексная схема лечения, по-видимому, влияет не только на процессы матурации сперматозоидов, но и действует непосредственно на этапы сперматогенеза.

Кроме того, анализ уровня ГЦ и половых гормонов в крови после использования комплексной терапии препаратов Феролл и Нейровитан свидетельствует об определенной положительной динамике (табл. 2).

Как в группе лиц с АстЗС, так и у пациентов с ОЗС было достоверное возрастание уровня Т на фоне снижения уровня Е₂ в крови. Это способствовало существенному увеличению соотношения Т/Е₂. Происходило и значительное снижение ГЦ в крови, что предполагает улучшение эндотелиальной функции. Анализируя частоту соответствия норме уровней ГЦ, Т и Е₂, а также величин Т/Е₂ до и после терапии мы уста-

новили определенную зависимость. При этом величину ГЦ менее 15,0 мкмоль/л мы считали соответствующей норме. Так, увеличение его в крови в пределах 15,0–30,0 мкмоль/л свидетельствует об умеренной гипергомоцистеинемии [19]. В качестве референтных значений нормы мы использовали данные, которые свидетельствуют, что верхней границей нормы Е₂ является 0,200 нмоль/л [20]. Нижней границей показателя андроген-эстрогенного баланса можно считать величину равную 90 усл. ед. [21]. При этом, несмотря на увеличение медиан уровней Т в обеих группах, частота нормализации андрогенпродуцирующей функции семенников после завершения лечения была несущественной в отличие от уровня Е₂ и величин соотношений Т/Е₂ (табл. 3).

Это свидетельствует, что терапия препарата Феролл в комплексе с Нейровитаном, прежде всего, положительно влияет на относительную андрогенизацию организма у мужчин с ИП. Не исключено, что именно с этим обстоятельством связано возрастание концентрации фруктозы в семенной жидкости и усиление процессов сперматогенеза и спер-

миогенеза. Кроме того, частота нормализации уровня ГЦ в крови после завершения лечения также была достоверной ($\chi^2=6,0$; $p<0,05$). Эта позитивная динамика гормонального баланса и уровня ГЦ в крови после завершения лечения ассоциирована с существенным возрастанием частоты нормализации всех параметров спермограммы после терапии не только при АстЗС ($\chi^2=7,54$; $p<0,01$), но и при ОЗС ($\chi^2=3,84$; $p<0,05$).

Выводы

1. Использование антиоксидантного препарата Феролл совместно с Нейровитаном в течение 75 сут приводит к увеличению концентрации сперматозоидов в эякуляте и усиле-

Динаміка функціонального стану сім'яників та рівня гомоцистеїну в крові під впливом терапії антиоксидантним препаратом Феролл у комплексі з Нейровітаном у чоловіків з безпліддям

В.О. Бондаренко, А.С. Мінухін, Є.І. Скорняков

Вивчені параметри спермограми, рівні тестостерону, естрадіолу та гомоцистеїну в крові у чоловіків з ідіопатичним безпліддям до та після вживання антиоксидантного препарату Феролл сумісно з Нейровітаном. Показано, що дана комплексна терапія сприяє збільшенню концентрації сперматозоїдів та посиленню їхньої рухливості, позитивно впливає на андроген-естрогенний баланс, спричинює зниження рівня гомоцистеїну в крові у чоловіків з ідіопатичними патосперміями.

Ключові слова: андроген-естрогенний баланс, антиоксидантна терапія, гомоцистеїн, ідіопатичні патоспермії.

нию их подвижности у мужчин с идиопатическим бесплодием, независимо от варианта патоспермий.

2. Терапия комплексной терапии Феролл + Нейровитан способствует снижению уровня гомоцистеина в крови у мужчин с идиопатическими патоспермиями, что свидетельствует о возможном положительном влиянии данного лечения на состояние эндотелиальной функции.

3. Улучшение фертилизационных показателей спермы после использования препарата Феролл совместно с Нейровитаном ассоциировано с увеличением частоты нормализации андроген-эстрогенного баланса у мужчин с идиопатическим бесплодием.

Dynamics of the functional state of the testes and the level of homocysteine in the blood under the influence of therapy of the antioxidant drug Feroll in conjunction with Neurovitan in men with infertility

V.A. Bondarenko, A.S. Minukhin, E.I. Skorniakov

Parameters of semen, the levels of testosterone, estradiol, and homocystein in the blood of men with idiopathic infertility before and after application of antioxidant drug Feroll together with Neurovitan. It is shown that this integrated therapy increases the sperm count and strengthening their motility, a positive effect on the androgen-estrogen balance, leading to a reduction of homocysteine levels in the blood of men with idiopathic pathospermias.

Key words: androgen-estrogen balance, antioxidant therapy, homocystein, idiopathic pathospermias.

Сведения об авторах

Бондаренко Владимир Александрович – ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», 61002 г. Харьков, ул. Артема, 10; тел.: (050) 163-54-49

Минухин Андрей Сергеевич – ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», Национальный фармацевтический университет, 61002 г. Харьков, ул. Артема, 10. E-mail: Androgen_M@mail.ru

Скорняков Евгений Иванович – ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», 61002 г. Харьков, ул. Артема, 10

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Determination of plasma homocysteine in oligospermia and/or asthenospermia in patients / Y.F. Ge, C.H. Wang, L.X. Ouyng [et al.] // Zhonghua Nan Ko Xue. – 2008. – Vol. 14, № 12. – P. 1112–1114.
- Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health / T. Forges, P. Monnies-barbarino, S.M. Alberto [et al.] // Human Reprod. Update. – 2007. – Vol. 13, № 3. – P. 225–238.
- Seminal plasma nitrite / nitrate and intertesticular dopler flow in fertile and infertile subjects / C. Battaglia, S. Guilini, G. Regnali // Human Reprod. – 2000. – Vol. 15, № 12. – P. 2554–2558.
- Аргинин в медицинской практике / Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов, А.И. Журбина, А.Ю. Филиппова // Журн. АМН Украины. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 340–352.
- D-aspartic acid and nitric oxide as regulation of androgen production boars testis / C. Lamanna, L. Assisi, A. Vittoria [et al.] // Theriogenol. – 2007. – Vol. 67, № 2. – P. 249–254.
- Метаболізм гомоцистеїну та його роль в патології / О.О. Пентюк, М.Б. Луцук, І.І. Андрушко, К.П. Поставітренко // Укр. біохім. журнал. – 2003. – Т. 75, № 1. – С. 5–16.
- Резников А.Г. Роль активных соединений фолиевой кислоты при использовании комбинированных оральных контрацептивов // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 2. – С. 48–52.
- Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности / А.Д. Макацария, Е.В. Белобородова, В.О. Ганцадзе. – М.: Триада-Х, 2005. – 41 с.
- Значение фолиевой кислоты в акушерстве и перинатологии / Ю.Э. Доброхотова, Л.Х. Хейдар [и др.] // Проблемы репродукции. 2006. – № 1. – С. 87–92.
- Гипергомоцистеинемия: стан проблеми / В.Б. Цукова, Ю.І. Протас, К.Ю. Гніденко, І.І. Зелена // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 87–92.
- Про-антиоксидантний статус в сперматозоїдах і семенній плазмі чоловіків при патоспермії / М.В. Быкова, Н.М. Титова, Е.М. Маркова, А.В. Светлаков // Проблемы репродукции. – 2008. – Т. 14, № 3 – С. 63–67.
- Agarwal A., Sekhon C.H. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility // Human Fertility. – 2010. – Vol. 13, № 4. – P. 217–225.
- Comparison of seminal vitamin B12, homocysteine, folate, reactive oxygen species and various sperm parameters between fertile and infertile males / O. Chen, V. Ng, S. Mei, E. Shia // Wei Sheng Yan Lin – 2001. – Vol. 30, № 2. – P. 80–82.
- Zini A., Al-Hathal N. Therapy in male infertility: Fact or fiction? // Asian Journal of Andrology. – 2011. – Vol. 13. – P. 374–382.
- Минухин А.С., Бондаренко В.А. Комплексное применение некоторых микронутриентов у мужчин с идиопатическими патоспермиями // Здоровье мужчины. – 2014. – № 4. – С. 131–136.
- World Health Organization reference values for human semen characteristics / T.G. Cooper, E. Noonan, S. von Eckardstein [et al.] // Human Reprod. Update. – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 231–245.
- Вернигородский В.С., Власенко М.В., Фетисова Н.М. Нейровитан в комплексном лечении и реабилитации больных гипотиреозом // Проблемы эндокринной патологии. – 2011. – № 2. – С. 36–40.
- Михайличенко В.В. Бесплодие у мужчин // Руководство по андрологии / Под ред. О.Л. Тиктинского. – Л.: Медицина, 1990. – С. 297–335.
- Гродницкая Е.Э. Обмен гомоцистеина у женщин с синдромом поликистозных яичников // Проблемы репродукции. – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 49–52.
- Избранные лекции по клинической андрологии // Под ред. Е.В. Луццкого, В.А. Бондаренко. – Киев, Харьков: Нова Софт, 2010. – 144 с.
- Бондаренко В.А. Эстрогены и мужское здоровье // Украинська школа ендокринології: 59-та наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Харків, 4–5 червня 2015. – X, 2015. – С. 14–21.
- Бондаренко В.А., Минухин А.С., Скорняков Е.И. Уровни гомоцистеина в крови и андроген-эстрогенный баланс у мужчин с идиопатическими патоспермиями // Проблемы эндокринной патологии. – 2015. – № 4. – С. 7–13.

Статья поступила в редакцию 04.04.2016

PHARMAPLUS

Ferall — еффеєктивная помощь в зачатии ребенка



Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції до застосування. Позначення нормативного документу: ТУ У 10.8-33580506-001:2012. Виробник: ФОП «Ефименко С. В.», 61002, Харківська обл., м. Харків, вул. Революції, буд. 5, кв. 54. Адреса потужностей виробництва: ТОВ «Еліт-Фарм», Україна, 49066, м. Дніпропетровськ, вул. Аеродром, буд. 250. Перед застосуванням проконсультуйтеся з лікарем.