

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.69-008.6-085.357.577.175.53

Загарских Е.Ю.<sup>1,2</sup>, Колесникова Л.И.<sup>1</sup>, Курашова Н.А.<sup>1</sup>, Долгих М.И.<sup>1</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА У МУЖЧИН С ЭНДОКРИНЗАВИСИМЫМИ ФОРМАМИ БЕСПЛОДИЯ

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, Иркутск;

<sup>2</sup>Медцентр ОАО «Адмиралтейские верфи», Санкт-Петербург, 190121, Российская Федерация

*Помимо поиска новых фармакологических препаратов, важное место среди основных задач андрологии занимает углубленный анализ патогенеза формирования инфертильности у мужчин в каждом конкретном случае в целях подбора патогенетически оправданной терапии. В статье представлены результаты применения глюкокортикоидных препаратов для нормализации показателей спермограммы у мужчин с репродуктивными нарушениями. Исследовали две возрастные группы: в группу 21–35 лет вошли 45 пациентов, а группу 36–45 лет составили 30 человек. Всем мужчинам было проведено стандартное клиничко-лабораторное обследование, которое включало осмотр врачом-андрологом, УЗИ органов мошонки и предстательной железы, макро- и микроскопическое исследование эякулята, гормональное обследование. Для лечения пациентов применялся препарат глюкокортикоидных гормонов – Dexamethasonum, дозы которого зависели от выраженности гормональных изменений (от 0,25 мг до 1,5 мг/сут). У мужчин с надпочечниковой гиперандрогенией использование глюкокортикоидных гормонов показало высокую эффективность гормонотерапии для коррекции данного состояния при отсутствии каких-либо побочных действий, что позволило улучшить репродуктивную функцию, нормализовав показатели сперматогенеза и уровень гормонов надпочечников. При данном способе лечения патозооспермии у мужчин с надпочечниковой гиперандрогенией наблюдается увеличение концентрации активноподвижных сперматозоидов, участвующих в оплодотворении, а также сроков жизнеспособности сперматозоидов и активности сперматогенеза. Установлено, что подобное лечение не оказывает вредных побочных действий на организм и не имеет существенных противопоказаний к применению.*

**Ключевые слова:** бесплодие; гиперандрогения; мужчины; лечение.

**Для цитирования:** Загарских Е.Ю., Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Долгих М.И. Применение глюкокортикоидных гормонов для коррекции сперматогенеза у мужчин с эндокринзависимыми формами бесплодия. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (12): 810-812. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-12-810-812>

Zagarskikh E. Yu.<sup>1,2</sup>, Kolesnikova L.I.<sup>1</sup>, Kurashova N.A.<sup>1</sup>, Dolgikh M.I.<sup>1</sup>

### THE APPLICATION OF GLUCOCORTICOID HORMONES FOR CORRECTION OF SPERMATOGENESIS IN MALES WITH ENDOCRINE-DEPENDENT FORMS OF INFERTILITY

<sup>1</sup>The research center of problems of family health and human reproduction, 664003 Irkutsk, Russia

<sup>2</sup>The medical center "Admiralty Shipyards", 190121 St. Petersburg, Russia

*Among main tasks of andrology, besides search of new pharmaceuticals, an important place takes the profound analysis of pathogenesis of formation of infertility in males in every particular case with purpose of selection of pathogenetically justified therapy. The article presents the results of application of glucocorticoid medications for normalization of indices of spermogram in males with reproduction disorders. Two age groups were examined. The first group consisted of 45 individuals of 21-35 years and the second group included 30 individuals of 36-45 years. All males were applied standard clinical laboratory analysis examination including andrologist's examination, ultrasound examination of organs of scrotum and prostate, macro- and microscopic analysis of ejaculate, hormonal analysis. The treatment of patients consisted of application of medication of glucocorticoid hormones - Dexamethasonum with dosage depending on expression of hormonal alterations (0.25 mg - 1.5 mg per day). In males with supra-renal hyper-androgeny application of glucocorticoid hormones demonstrated higher efficiency of hormone therapy for correction of the given condition at absence of any side-effects that permitted to ameliorate reproductive function by normalizing indices of spermatogenesis and level of supra-renal hormones. At the given mode of treatment of pathozoospermia in males with supra-renal hyper-androgeny occurs increasing of concentration of active spermatozoa participating in fertilization and also terms of vitality of spermatozoa and activity of spermatogenesis. It is established that similar treatment shows no side-effects on organism and it has no significant contra-indications for application.*

**Key words:** infertility; hyper-androgeny; males; treatment

**For citation:** Zagarskikh E. Yu., Kolesnikova L.I., Kurashova N.A., Dolgikh M.I. The application of glucocorticoid hormones for correction of spermatogenesis in males with endocrine-dependent forms of infertility. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2016; 61 (12): 810-812. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-12-810-812>

**For correspondence:** Kurashova N.A., candidate of biologic sciences, senior researcher of laboratory of pathophysiology. e-mail: [nakurashova@yandex.ru](mailto:nakurashova@yandex.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Financing.** The study had no sponsor support.

Received 07.06.2016

Accepted 15.06.2016

По данным эпидемиологических исследований, процент бесплодных браков в Российской Федерации колеблется в пределах от 10 до 19%, при этом на долю «мужского фактора» приходится 20–50% случаев [1, 2]. Мужское бесплодие на сегодняшний день является очень актуальной медицинской и социальной проблемой и представляет собой многофакторный синдром, включающий широкий спектр нарушений, симптомы множества различных патологических состояний, затрагивающих как половую, так и другие системы организма: эндокринную, нервную, кровеносную, иммунную [3, 4]. К настоящему времени известно множество факторов, приводящих к утрате репродуктивного здоровья, однако чаще всего мужское бесплодие связано со снижением количества и качества сперматозоидов. Снижение сперматогенной функции является отражением усиливающегося воздействия на организм человека повреждающих факторов, встречающихся в окружающей среде, на производстве и в быту [5, 6]. Нарушения сперматогенеза могут быть обусловлены разными причинами: воспалительными заболеваниями половых органов, эндокринологическими расстройствами, влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды, аллергизацией, широким и бесконтрольным применением лекарственных препаратов, злоупотреблением алкоголем, курением, а также генетическими дефектами [4, 7, 8].

Нарушение гаметогенеза у мужчин, состоящих в бесплодном браке, несмотря на многообразие этиологических факторов, является звеном в патогенезе ограниченного числа типовых патологических процессов, которые клинически могут проявляться в виде различных заболеваний, что затрудняет выбор патогенетически обоснованной терапии и может стать причиной необоснованной полипрагмазии [9, 10]. Именно поэтому основной задачей андрологии является не только поиск новых фармакологических препаратов, но и углубленный анализ патогенеза формирования инфертильности у мужчин в каждом конкретном случае в целях подбора патогенетически оправданной терапии [10, 11].

**Целью** исследования явилось изучение эффективности применения глюкокортикоидных препаратов для нормализации уровня гормонов надпочечников и показателей спермограммы у мужчин с репродуктивными нарушениями.

**Материал и методы.** Проведено обследование 332 мужчин репродуктивного возраста, обратившихся к врачу с проблемой бесплодия в браке (год и более). Получение информированного согласия пациентов на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой. Всем мужчинам проведено стандартное клиничко-лабораторное обследование, которое включало УЗИ органов мошонки и предстательной железы. Исследование эякулята включало макроскопическую и микроскопическую оценки, которые проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2010 г.) на анализаторе SQHC-P (Израиль). Гормональное обследование заключалось в определении значений общего тестостерона (референтные значения 12,1–38,3 нМ/л), 17–ОН-прогестерона (0,4–8,3 нмоль/л), дигидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-сульфата) (2,6–10,92 мкмоль/л), лютеинизирующего (ЛГ) (0,8–8,4 мМЕ/мл) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (1–11,8 мМЕ/мл) методами иммуноферментного анализа с использованием анализатора BIOTEK ELx808 (США). У 75 пациентов диагностированы гиперандрогения надпочечникового генеза и патозооспермия. Исследовали две возрастные группы: в группу 21–35 лет вошли 45 пациентов, а группу 36–45 лет составили 30 человек. Для лечения мужчин применялся препарат глюкокортикоидных гормонов – Dexamethasonum. Дозы подбирались индивидуально, в зависимости от выраженности гормональных изменений (от 0,25 мг до 1,5 мг 1 раз в сутки в течение 8 нед). В исследовании использовались вычислительные процедуры методов

математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 Stat-Soft Inc, США (правообладатель лицензии – ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ), и критерии оценки статистически значимых различий, применяемые в медико-биологических исследованиях ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** Значение тестостерона для мужского организма трудно переоценить. Этот гормон оказывает действие на андроген-чувствительные клетки, вызывая различные эффекты, выраженность которых обусловлена количеством специфических рецепторов и активностью 5- $\alpha$ -редуктазы. Действие тестостерона на выраженность полового поведения мужчины обеспечивается многими анатомическими образованиями, к которым относятся участки переднего мозга, особенно медиальная преоптическая область и передний гипоталамус, а также спинной мозг [12, 13]. Некоторые эффекты тестостерона являются результатами действия не его самого, а скорее, его метаболитов – эстрадиола и дигидротестостерона [14]. Тестостерон и дигидроэпиандростерон обладают вазодилатационными, ангиопротективными и гиполипидемическими свойствами. Высокие уровни тестостерона оказывают на мужской организм контрацептивное действие [12, 15].

В современной литературе имеются данные об улучшении качества эрекции и либидо у пациентов со снижением уровня тестостерона в плазме крови. Показано, что эти параметры улучшаются уже в течение первых двух недель заместительной терапии пероральными андрогенными препаратами и их действие вполне обратимо при отмене [12].

В результате проведенной терапии у мужчин молодого репродуктивного возраста (21–35 лет) зафиксировано статистически значимое снижение общего содержания тестостерона в 2,2 раза – с 46,2 нМ/л до 21,1 нМ/л ( $p = 0,03$ ), ДГЭА-сульфата – в 3,9 раза, с 12,0 мкмоль/л до 3,1 мкмоль/л ( $p = 0,000$ ). Уровни ЛГ и ФСГ в данной группе в процессе лечения не изменились. У мужчин старшей репродуктивной группы (36–45 лет) установлено статистически достоверное снижение общего тестостерона в 2,4 раза – с 46,1 нМ/л до 18,9 нМ/л ( $p = 0,03$ ), ДГЭА-сульфата – в 6 раз, с 11,7 мкмоль/л до 2,04 мкмоль/л ( $p = 0,04$ ). Уровни ЛГ и ФСГ в данной группе в процессе лечения также не изменились. Количество прогрессивно-активноподвижных сперматозоидов (категория А) после лечения увеличилось на 23–28% [16]. Достоверной разницы между возрастными группами не установлено.

**Заключение.** Таким образом, проведенное исследование применения глюкокортикоидных гормонов у мужчин с надпочечниковой гиперандрогенией показало высокую эффективность гормонотерапии в коррекции данного состояния при отсутствии каких-либо побочных действий, что позволило улучшить репродуктивную функцию, нормализовав показатели сперматогенеза и уровень гормонов надпочечников. Этот способ лечения патозооспермии у мужчин с надпочечниковой гиперандрогенией удлиняет сроки жизнеспособности сперматозоидов и продолжительность активности сперматогенеза, увеличивает концентрацию активноподвижных сперматозоидов, участвующих в оплодотворении, не оказывает вредных побочных действий на организм и не имеет существенных противопоказаний к применению.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 13, 15 с м. REFERENCES)

1. Рыжаков Д.И., Артифевков С.Б. *Мужское бесплодие и сексуальные дисфункции*. Нижний Новгород: Издательство НГМА; 2002.
2. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А., Лыбыгина

- А.В., Сутурина Л.В., Дашиев Б.Г. и др. Метаболические аспекты нарушения репродуктивного здоровья у мужчин. В кн.: *Мужское здоровье. Сборник научных трудов VII Российского конгресса с международным участием*. Ростов-на-Дону; 2011: 277–8.
3. Курашова Н.А. Оценка репродуктивного потенциала мужского населения. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН*. 2014; (2): 104–9.
  4. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А., Долгих М.И., Толпыгина О.А., Дашиев Б.Г. Взаимосвязь некоторых компонентов антиоксидантной защиты и гормональных показателей при бесплодии у мужчин. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН*. 2012; (3–1): 25–8.
  5. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Осадчук Л.В., Осадчук А.В., Долгих М.И., Дашиев Б.Г. Оценка показателей про- и антиоксидантного статуса в эякуляте мужчин репродуктивного возраста. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159 (6): 697–700.
  6. Байкошкарлова С.Б., Рудь С.Е., Отарбаев М.К., Ибрагимов А.К., Бейсова А.А. О вариабельности эякулята. *Проблемы репродукции*. 2009; (4): 59–61.
  7. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Долгих М.И., Неронова Н.А., Кириленко Е.А. Состояние процессов липопероксидации у мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией на фоне приема триэтаноламмониевой соли 2-метилфеноксиуксусной кислоты. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60 (1): 16–9.
  8. Парулава Н.Ш., Хобта Ю.В., Шараев П.Н., Сахабутдинова Е.П., Ковалевская Е.О., Гилева О.Г. Исследование активности ряда гидролаз, участвующих в распаде углеводсодержащих биополимеров спермальной плазмы мужчин. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010; (10): 9.
  9. Типисова Е.В., Молодовская И.Н. Соотношение гормонов системы гипофиз-щитовидная железа с уровнем допамина и циклического АМФ у мужчин Европейского Севера. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59 (3): 52–6.
  10. Загарских Е.Ю., Лябыгина А.В., Курашова Н.А. Опыт лечения нормогонадотропного бесплодия у мужчин. *Урология*. 2014; (5): 87–9.
  11. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Гаджиева З.К. Интегративные подходы к диагностике и лечению в урологии. *Урология*. 2014; (2): 5–15.
  12. Камалов К.К., Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Клишкин Д.А. Клинические аспекты применения современных препаратов тестостерона у мужчин. *Русский медицинский журнал*. 2006; 14 (12): 1–7.
  13. Типисова Е.В., Молодовская И.Н., Осадчук Л.В. Возрастные аспекты изменения уровня гормонов систем гипофиз-щитовидная железа и гипофиз-гонады у жителей Архангельска. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011; (11): 19–22.
  14. Загарских Е.Ю., Колесникова Л.И., Колесников С.И., Долгих В.В., Власов Б.Я. *Способ комплексного лечения патозооспермии у мужчин с надпочечниковой гиперандрогенией*. Патент РФ № 2510284; 2012.
  15. Sutturina L.V., Dashiev B.G. et al. Metabolic aspects of reproductive health disorders in men. In: *Man's Health. Collection of Scientific Papers VII Russian Congress with International Participation [Muzhskoe zdorov'e. Sbornik nauchnykh trudov VII Rossiyskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem]*. Rostov-na-Donu; 2011: 277–8. (in Russian)
  16. Kurashova N.A. Evaluation of the reproductive potential of the male population. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2014; (2): 104–9. (in Russian)
  17. Kolesnikova L.I., Kurashova N.A., Grebenkina L.A., Dolgikh M.I., Tolpygina O.A., Dashiev B.G. The relationship of some components of the antioxidant defense and hormone levels for infertility in men. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2012; (3–1): 25–8. (in Russian)
  18. Kolesnikova L.I., Kurashova N.A., Osadchuk L.V., Osadchuk A.V., Dolgikh M.I., Dashiev B.G. Evaluation of indices of pro- and antioxidant status in the ejaculate of men of reproductive age. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2015; 159 (6): 697–700. (in Russian)
  19. Baykoshkarova S.B., Rud' S.E., Otarmaev M.K., Ibragimov A.K., Beysova A.A. On the variability of ejaculate. *Problemy reproduksii*. 2009; (4): 59–61. (in Russian)
  20. Kolesnikova L.I., Kurashova N.A., Dolgikh M.I., Neronova N.A., Kirilenko E.A. The status of lipid peroxidation in men with chronic mantrimal infection in patients receiving triethanolammonium salt 2-methylphenoxyacetic acid. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 60 (1): 16–9. (in Russian)
  21. Parulava N.Sh., Khobta Yu.V., Sharaev P.N., Sakhabutdinova E.P., Kovalevskaya E.O., Gileva O.G. The study of the activity of several hydrolases involved in the collapse of carbohydrate-containing biopolymers permalloy plasma men. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2010; (10): 9. (in Russian)
  22. Tipisova E.V., Molodovskaya I.N. The combination of hormones of the pituitary-thyroid gland with levels of dopamine and cyclic AMP in men of Northern European. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59 (3): 52–6. (in Russian)
  23. Zagarskikh E.Yu., Labygina A.V., Kurashova N.A. Experience in the treatment of normogonadotropic of infertility in men. *Urologiya*. 2014; (5): 87–9. (in Russian)
  24. Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Gadzhieva Z.K. Integrative approaches to diagnosis and treatment in urology. *Urologiya*. 2014; (2): 5–15. (in Russian)
  25. Kamalov K.K., Efremov E.A., Dorofeev S.D., Klimkin D.A. Clinical aspects of the use of modern drugs testosterone in men. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 14 (12): 1–7. (in Russian)
  26. Nieschlag E., Behre H.M., eds. *Male Reproductive Health and Dysfunction*. Andrology. Springer; 2000.
  27. Tipisova E.V., Molodovskaya I.N., Osadchuk L.V. Age aspects of the changing hormone levels systems of the pituitary-thyroid and pituitary-gonads residents of Arkhangelsk. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2011; (11): 19–22. (in Russian)
  28. Gleicher N., Barad D. Unexplained infertility: does really exist? *Hum. Reprod*. 2006; 21 (8): 1951–5.
  29. Zagarskikh E.Yu., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Dolgikh V.V., Vlasov B.Ya. *Method of Complex Treatment of Photosphere in Men with Adrenal Hyperandrogenism*. Patent RF № 2510284; 2012. (in Russian)

Поступила 07.06.16

Принята к печати 15.06.16