



Мінухін А.С., Бондаренко В.А., Скорняков Є.І.  
Національний Фармацевтичний Університет, м. Харків,  
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМНУ»

## НОВІ ПІДХОДИ ДО КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОПРЕПАРАТІВ ПРИ ТЕРАПІЇ ЧОЛОВІЧОГО БЕЗПЛІДДЯ

**Анотація:** наведено досвід застосування фітопрепарату Адріус при терапії чоловічого безпліддя, викликаного запальними процесами уrogenітального тракту. Показано, що застосування Адріусу приводить до нормалізації параметрів спермограм на тлі покращення гормонального забезпечення сперматогенезу. Адріус може бути рекомендований в реабілітаційний період після перенесених інфекцій уrogenітального тракту для підтримки процесів репарації.

**Ключові слова:** чоловіче безпліддя, фітопрепарати, Адріус, спермограма, андрогени.

**Вступ.** Безпліддя подружньої пари є однією з найбільш соціально значущих проблем в Європі сьогодення. Дані літератури свідчать про те, що у 15% подружніх пар, які живуть регулярним статевим життям, не захищаючись протягом одного року, не настає вагітність, а приблизно у половини випадків причиною безпліддя є порушення сперматогенезу [1, 2]. «Випадання» репродуктивної функції сім'ї негативно позначається не тільки на народжуваності у цілому, але і на психологічному стані подружжя. У деяких випадках навіть відзначається приєднання емоційних реакцій у відповідь на діагноз: безпліддя [3]. Іншим варіантом констатації патології сперми є випадки діагностики, первинною метою яких є обстеження не тільки для визначення якісних і кількісних її характеристик, а й для діагностики інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) або випадки профілактичного огляду, які можуть нести чи ні подальшу мету зачаття. Виявлену у таких випадках патологію ми пропонуємо констатувати як патологію фертильності.

Гормональний контроль сперматогенезу підтримується системою гіпоталамус-гіпофіз-гонади. Ініціація сперматогенезу відбувається на рівні гіпоталамуса, який у піковому режимі синтезує гонадотропін-релізінг гормон, який забезпечує у свою чергу синтез лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів. ЛГ відповідальний за синтез тестостерону (Т) клітинами Лейдига сім'яників, ФСГ, у свою чергу, «контролює» сперматогенез на рівні клітин Сертолі. Тестикулярний Т, концентрація якого набагато вища, ніж у плазмі крові, забезпечує весь спер-

матогенний цикл, тривалість якого становить 72-75 днів. Активний метаболіт Т - дигідротестостерон (ДГТ), бере участь у активації андрогенових рецепторів клітин Сертолі, що призводить до ініціації сперматогенезу, дозріванню сперматозоїдів у придатках сім'яників і гальмуванню процесів апоптозу. Також ДГТ бере участь у метаболічному забезпеченні сперматогенезу [4, 5].

Певну роль у підтримці сперматогенезу грає пролактин (ПРЛ), фізіологічні коливання якого беруть участь у регуляції сперматогенного циклу у чоловіків [6]. У той же час у відповідь на стрес може відзначатися гіперпролактинемія, яка може бути причиною патоспермії у чоловіків [7].

Метаболічне забезпечення сперматогенезу підтримується рівновагою про- і антиоксидантної систем сім'яної рідини. Вона представлена позаклітинними, мембранними та внутрішньоклітинними антиоксидантами. Загальна антиоксидантна активність реалізується за рахунок супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, селену і селенопротеїнів, вітамінів А, С і Е, глутатіону, сперміну, тіолів, уратів, альбуміну, таурину, гіпотаурину, цинку і L-карнітину [8, 9]. Підтримка балансу реалізується у першу чергу за рахунок достатнього надходження мікронутрієнтів з їжею.

На молекулярному рівні патологія сперми проявляється у вигляді руйнування білків, перекисного окислення ліпідів, руйнування біомембран сперматозоїдів і їх ДНК. Порушення балансу між антиоксидантними процесами і процесами пероксидації у спермі призводить до метабо-



лічних і функціональних змін клітин герменативного епітелію, що може бути первинною причиною деяких форм безпліддя, які супроводжуються збільшенням рівнів активних форм кисню (АФК) у спермі. Такий стан має назву оксидативним стресом (ОС), який відзначається у 25-40% безплідних чоловіків [10]. Накопичення АФК призводить до їх токсичного впливу на сперму і проявляється у вигляді зміни її функціональних показників, зокрема негативно відбивається на рухливості сперматозоїдів [10, 11]. Так само може відбуватися накопичення активних форм азоту, що призводить до формування нітрозативного стресу, який також негативно впливає на сперму [8, 12].

Нині ролі оксиду азоту (NO) в організмі приділяється все більше уваги з боку дослідників. Він бере участь і у забезпеченні репродуктивної функції чоловіків. Його синтез відбувається з L-аргініну (умовно незамінної амінокислоти) під дією NO-синтази з кінцевим утворенням другого продукту – L-цитруліну. NO продукується безпосередньо сперматозоїдами, бере участь у інактивації продуктів вільнорадикального окислення та інгібує продукцію супероксид аніону. Крім того, L-аргінін є біохімічним попередником, необхідним для синтезу біогенних поліамінів (путресцину, спермідину і сперміну), які відіграють ключову роль в процесах адаптації до різного роду стресових факторів [13]. На сьогодні доведено, що NO і T знаходяться в певних взаємозв'язках між собою. Зокрема, при тривалому емоційному стресі, що супроводжується зниженням T, концентрація сперматозоїдів, кількість активно-рухливих форм і активність аргінази в спермі були достовірно нижчими, ніж в ситуації без стресу, а рівні NO були вищими [14].

Більшість авторів зараз вважають етіологію чоловічого безпліддя багатофакторною. Серед основних причин прийнято виділяти негативні особливості способу життя (куріння, зловживання алкоголем, схильність до емоційного і фізичного стресів, нерегулярне і незбалансоване харчування), надлишкову масу тіла внаслідок порушення харчової поведінки. Окреме місце займають ускладнені варіанти перебігу інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), що клінічно проявляються не тільки патологією сперми, але і супутніми запальними захворюваннями передміхурової залози, яєчок і їх придатків, сім'яних пухирців і сім'явиносних шляхів. Останнім часом відзначається тенденція до субклінічного перебігу даних захворювань, що ускладнює їх своєчасну діагностику та лікування. Окремо прийнято також виділяти гормональні порушення, що супроводжуються, як правило, андрогенодефіцитом [15 - 18].

Клінічно патологія сперми проявляється у вигляді зміни морфології сперматозоїдів (тератозооспермія), кількості рухливих і активно-рухливих форм (астенозооспермія), їх концентрації (олігозооспермія) і збільшення кількості лейкоцитів (лейкоцитоспермія) [19].

За нашими спостереженнями процес відновлення сперматогенезу після шкідливої дії інфекційних агентів, зокрема внутрішньоклітинних збудників (мікоплазм, уреоплазм, хламідій) може тривати до року. Тому період під

ля призначення антибактеріальної терапії, спрямованої на пригнічення специфічних збудників, вимагає в подальшому призначення підтримуючої терапії, спрямованої на всі ланки забезпечення сперматогенезу.

Чимало дослідників рекомендують при терапії чоловічого безпліддя призначення різних груп препаратів, проте чіткі критерії призначення на сьогодні відсутні, тому в основному носять характер емпіричної терапії [20 - 23]. Одним з варіантів даної терапії є застосування фітопрепаратів.

Вважається, що сперматогенез - досить енергоємний процес, який вимагає достатнього надходження з їжею мікронутрієнтів (вітамінів, амінокислот і мікроелементів) і мінорних компонентів (фенолів, поліфенолів, стиролів, флавоноїдів і сапонінів). Позитивний вплив на сперматогенез проявляється у вигляді поліпшення якісних і кількісних показників сперми, збільшення кількості клітин Лейдига, діаметра сім'явивідних шляхів, поліпшенням гістопатологічної картини тестикулярної тканини.

Вплив фітопрепаратів на репродуктивну функцію є політропним і охоплює всі складові. Посилення антиоксидантної активності реалізується за рахунок збільшення вмісту супероксиддисмутази, каталази, глутатіон пероксидази, пероксидазної, алкалінової і фосфатазної активності, що забезпечує інактивацію і супресію продукції вільних радикалів - зниження рівнів малондіальдегіда, продуктів перекисного окислення ліпідів та рівнів АФК.

Гормональний вплив проявляється у вигляді посилення андрогенної активності, а саме збільшення рівня вільного тестостерону ( $T_B$ ) і конверсії T в ДГТ, що супроводжується, крім того, стимуляцією осі гіпоталамус-гіпофіз-гонади.

При ІПСШ завжди потрібне проведення своєчасної комплексної терапії з метою уникнення утворення рубців в сім'яних каналцях і/або обструкції придатків яєчок. Після визначення збудника призначають антибактеріальну і протизапальну терапію, а в подальшому препарати, що стимулюють процеси репарації [24].

Нині на фармацевтичному ринку України зареєстровано новий комплексний фітопрепарат, до складу якого входять лікарські рослини, що ростуть переважно у країнах Азії і Індії. Препарат зареєстрований як дієтична добавка під торговою назвою «АДРІУС» («Ананта Медікеар», Великобританія).

Склад 1 капсули Адріусу (500 мг) з характеристикою компонентів наведені в таблиці 1. Даний склад Адріусу повністю відповідає всім перерахованим вище властивостям комплексного впливу на сперматогенез, що і стало передумовою для проведення даного дослідження.

**Мета.** Вивчити вплив Адріусу на динаміку параметрів спермограм у чоловіків з патологією фертильності.

**Матеріали і методи.** Під нашим спостереженням перебувало 29 чоловіків у віці 21-42 років. У 11 з них, за відсутності клінічних проявів, було діагностовано безпліддя як монопатологію, а у решти патологія сперми

**Таблиця 1.** Склад, дозування і основні ефекти впливу компонентів Адріусу на фертильність чоловіків

Лікарська рослина	Латинська назва	Доза, мг (доба)	Активні компоненти	Вплив на сперматогенез
Екстракт спаржі гроновидної	<i>Asparagus adscendens</i>	80 (160)	Глікозиди	Збільшення рухливих форм сперміїв [25]
Екстракт кореневища іпомеї пальчастої	<i>Ipomoea digitata</i>	30 (60)	β-ситостерол	Збільшення концентрації і рухливих форм сперміїв (експериментальні дані) [26]
Екстракт смоли камеді дерева бавовнику	<i>Bombax malabaricum</i>	50 (100)	Таніни, флавоноїди	Збільшення рівня тестостерону. Збільшення вмісту фруктози в спермі (експериментальні дані) [27]
Екстракт плодів бобів оксамитових	<i>Mucuna pruriens</i>	100 (200)	L-Допа, мукунадин, муканін, пруреїнідин, сапонін	Протизапальна. Посилення секреції тестостерону, зниження пролактину. Збільшення концентрації і рухливості сперміїв [28]
Корінь і листя вітанії снодійної	<i>Withania somnifera</i>	100 (200)	Вітаферин	Протизапальна. Стимулює секрецію секрету простати. Стимулює синтез оксиду азоту [29]
Мумійо очищене	Purified asphaltum	80 (160)	Фітостероїди	Біостимулююча, антиоксидантна і адаптогенна [30]
Екстракт кореневища ямсу бульбоносного	<i>Dioscorea bulbifera</i>	30 (60)	Діосгенін	Стимулює синтез тестостерону [31]
Квіти шафрану посівного	<i>Crocus sativus</i>	10 (20)	Кроцетин, діметилкроцетин	Антиоксидантна. Нормалізація морфології і рухливості сперміїв [32]

**Таблиця 2.** Розподіл виявленої патології до і після прийому Адріусу (по 2 капс. 1 раз на день 60 днів), n=29.

Діагноз	До терапії (n, %)	Після терапії (n, %)	Терапевтичний ефект, %
Астенозооспермія	17	5	70,6
Олігозооспермія	5	2	60
Тератозооспермія	7	2	71,4
Лейкоцитоспермія	24	4	83,3

відзначалася на тлі хронічного простатиту і / або везикуліту, які, як відомо, можуть бути причиною безпліддя. Метою первинного звернення були скарги на неможливість зачати дітей протягом року і більше, а також профілактичний огляд. Виявлена в процесі огляду патологія переважно мала субклінічний варіант перебігу, тобто практично були відсутні характерні скарги. З метою визначення причинного фактора при первинному дослідженні еякуляту, крім дослідження спермограми (ВООЗ, 2010), нами були проведені специфічні посіви на культуральні середовища (діагностично значущими вважалися результати КУО  $\geq 102$ ), а також проведена діагностика за допомогою методу ПЛР. Відповідно до існуючих рекомендацій у чоловіків були виявлені: тератозооспермія, астенозооспермія, олігозооспермія та лейкоцитоспермія (Таб. 2).

Андрологічний статус вивчався за загальновідомою методикою [33]. Для вивчення функціонального стану передміхурової залози, органів мошонки і сім'яних пухирців використовували метод діагностики за допомогою УЗД.

Після проведення відповідних курсів антибіотикотерапії для відновлення і стимуляції сперматогенезу пацієнти приймали Адріус по 2 капсули 1 раз на день після їжі, запиваючи водою. Тривалість лікування склала 60 днів.

До і після закінчення прийому Адріусу досліджували параметри спермограми, а також рівні Тзаг, Твільн, ДГТ і ПРЛ в крові імуноферментним методом, використовуючи набори фірм «ХЕМА» (Росія) і «DRG» (США).

У дослідження не були включені пацієнти, що приймали будь-які інші лікарські препарати, які можуть впливати на сперматогенез [34].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica (StatSoft Inc., версія 6.0). Динаміку параметрів спермограм і рівнів гормонів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Для визначення взаємозв'язків між досліджуваними параметрами використовувався метод рангової кореляції Спірмана.

## Результати.

Всі чоловіки, за даними анамнезу перебували в періоді після курсу антибактеріальної терапії з приводу уrogenітальних форм уреapлазмозу, мікоплазмозу, хламідіозу і трихомоніазу.

Вивчення андрологічного статусу дозволило виключити у них гіпогонадізм, варикоцеле, а також травматичні ураження органів репродуктивної системи. Результати УЗД підтвердили ці дані.

Через 60 днів від початку прийому Адріусу нормалізація всіх параметрів спермограми відзначалася у 18 чоловіків (72%). За весь час прийому препарату випадків побічної дії встановлено не було.

Після закінчення лікування ознаки запальних процесів за даними УЗД уrogenітального тракту відзначалися у 5 чоловіків (17,2%), що свідчить про ефективність проведеної терапії.

Наш досвід застосування Адріусу показав, що його прийом протягом двох місяців у більшості випадків призводить до нормалізації сперматогенної функції сім'яників і якості сперми. На нашу думку, це пояснюється, перш за все, посиленням процесів репарації після перенесених запальних процесів в уrogenітальному тракті чоловіків.

Комплексне застосування фітопрепаратів при терапії патології фертильності у чоловіків є перспектив-

**Таблиця 3.** Вплив Адріусу (по 2 капс. 1 раз на день 60 днів) на параметри спермограм у чоловіків із ідіопатичними патосперміями, n=29.

Досліджуваний параметр	До прийому Адріусу	Після прийому Адріусу	P
Об'єм еякуляту, мл	3,1 ± 0,3	3,8 ± 0,4	> 0,05
Кількість сперматозоїдів, млн/мл	24,0 ± 2,0	33,0 ± 2,5	< 0,01
Рухливі форми сперматозоїдів, %	21,2 ± 1,1	47,2 ± 1,3	< 0,001
Активно-рухливі форми сперматозоїдів, %	17,3 ± 1,1	36,2 ± 1,2	< 0,001
Патологічні форми сперматозоїдів, %	46,5 ± 2,4	28,8 ± 2,2	< 0,001
Кількість лейкоцитів, млн/мл	1,8 ± 0,1	0,5 ± 0,06	< 0,001

**Таблиця 4.** Вплив Адріусу (по 2 капс. 1 раз на день 60 днів) на рівні андрогенів і пролактину в крові у чоловіків з патологією фертильності, n=29.

Досліджуваний гормон	Норма	До прийому Адріусу	Після прийому Адріусу	P
Тестостерон загальний, нмоль/л	> 12,0	11,4 ± 1,4	14,9 ± 1,8	< 0,05
Тестостерон вільний, пг/мл	> 8,9	12,6 ± 1,2	14,5 ± 1,3	< 0,05
Дигідротестостерон, пг/мл	> 250,0	341,7 ± 23,5	525,9 ± 30,7	< 0,01
Пролактин, нг/мл	< 20,0	22,8 ± 2,1	16,7 ± 1,7	< 0,005

Вивчення динаміки параметрів спермограм дозволило встановити достовірне підвищення концентрації, рухливості сперміїв, а також нормалізації їх морфологічної структури. Зниження кількості лейкоцитів під впливом Адріусу свідчило про усунення запального процесу (Таб. 3).

До терапії у 12 чоловіків відзначалися лабораторні ознаки андрогенодефіциту (зниження рівнів загального та/або вільного тестостерону). Після закінчення терапії нормалізація андрогенопродукуючої функції сім'яників відзначалася у 7 чоловіків (58,3%). Зростання рівнів Тзаг носило достовірний характер, що пояснює в цілому нормалізацію процесів андрогенізації. Аналіз рівнів ПРЛ дозволив встановити достовірне зниження його середніх величин, що дає підставу припустити як один з механізмів нормалізації сперматогенезу і цей варіант (Таб. 4).

Результати кореляційного аналізу дозволили встановити позитивні взаємозв'язки між рівнями ДГТ і концентрацією сперміїв ( $r = 0,77$ ;  $P < 0,05$ ) після терапії, що свідчило про роль посилення конверсії ДГТ в збільшенні їх концентрації.

ним в сучасній андрології і має певну доцільність в системі доказової медицини.

Таким чином, фітопрепарат Адріус може бути рекомендований чоловікам з патосперміями як реабілітаційна програма у період після терапії ІПСШ.

### Висновки:

1. Прийом Адріусу протягом двох місяців у чоловіків з патосперміями приводить до нормалізації параметрів спермограм.
2. Адріус знижує рівень пролактину і підвищує конверсію тестостерону в дигідротестостерон.
3. Адріус рекомендований для застосування у комплексному лікуванні безпліддя, а також у реабілітаційний період після перенесених інфекцій уrogenітального тракту, що супроводжуються патологією фертильності.