



ISSN: 2070-9781 (Print)
ISSN: 2412-8902 (Online)



АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГИБРИДНАЯ ВЕРСИЯ

Издается с 2000 г.

№ **3**¹⁸
ТОМ 19

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Щеплев Петр Андреевич, д.м.н., профессор, президент Профессиональной ассоциации андрологов России (ПААР) (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР, ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Винаров Андрей Зиновьевич, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Рапопорт Леонид Михайлович, д.м.н., профессор кафедры урологии, директор урологической клиники ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), заместитель директора НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Наумов Никита Петрович, ученый секретарь ПААР (Орехово-Зуево, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Секция андрологической урологии

Безруков Евгений Алексеевич, д.м.н., профессор кафедры, заведующий первым урологическим отделением ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)

Братчиков Олег Иванович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (Курск, Россия)

Кадыров Зиёратшо Абдуллоевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

ИЗДАЕТСЯ С 2000 Г.

ТОМ 19
№ 3
2 0 1 8

Адрес редакции: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
androur@yandex.ru

Редактор Е.Г. Бабаскина
Корректор Н.А. Виленкина
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
Р.А. Кузнецов, +7 (926) 469-29-89,
+7 (926) 620-98-19,
kuznetsov@abvpress.ru

Свидетельство о регистрации
ПИ № 77-3324 от 28 апреля 2000 г.
выдано Министерством Российской
Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Андрология
и генитальная хирургия»
обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением
редакции.

ISSN: 2070-9781 (Print)
ISSN: 2412-8902 (Online)
Андрология и генитальная хирургия.
2018. Том 19. № 3. 1–86

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 91731

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
Тираж 4000 экз.
www.agx.abvpress.ru



Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Назаров Тоирхон Хакназарович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Новиков Андрей Иванович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующий онкоурологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Хворов Владимир Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры урологии Медицинского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», заведующий урологическим отделением ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница», главный уролог 5-го медицинского округа Московской области (Мытищи, Россия)

Париченко Дмитрий Георгиевич, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)

Секция генитальной хирургии

Адамян Рубен Татевосович, д.м.н., профессор, заведующий отделением реконструктивной и пластической хирургии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, Россия)

Секция андрологической эндокринологии

Гончаров Николай Петрович, д.м.н., профессор, отделение андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Древалъ Александр Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической эндокринологии факультета усовершенствования врачей, руководитель отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

Курбатов Дмитрий Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением андрологии и урологии ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России (Москва, Россия)

Секция детской урологии-андрологии

Казанская Ирина Валерьевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИИ хирургии детского возраста ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Коварский Семен Львович, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии, ответственный за курс детской хирургии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий центром амбулаторной хирургии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Окулов Алексей Борисович, д.м.н., профессор, заведующий отделом детской хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор кафедры медицинской репродуктологии и хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Секция сексуальной медицины

Кибрик Николай Давидович, д.м.н., профессор, руководитель отделения сексологии и терапии сексуальных дисфункций Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва, Россия)

Сегал Александр Самуилович, профессор клиники урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

Секция генитальной дерматологии

Гомберг Михаил Александрович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)



Секция доказательной медицины

Власов Василий Викторович, д.м.н., профессор кафедры управления и экономики здравоохранения, центра политики здравоохранения ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», главный внештатный специалист Минздрава России по доказательной медицине (Москва, Россия)

Плутницкий Андрей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им М.Ф. Владимирского», руководитель Территориального органа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по Москве и Московской области (Москва, Россия)

Секция нейроандрологии

Жуков Олег Борисович, член-корреспондент РАЕН, к.м.н., доцент кафедры эндоскопической урологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

Ромих Виктория Валерьевна, к.м.н., заведующая лабораторией уродинамики и функциональных расстройств органов таза НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Секция мужской репродукции

Божедомов Владимир Александрович, д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)

Брагина Елизавета Ефимовна, д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», старший научный сотрудник НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО МГУ (Москва, Россия)

Евдокимов Валерий Васильевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела андрологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Курило Любовь Федоровна, д.б.н., профессор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринев Андрей Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (Смоленск, Россия)

Жиборев Борис Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий курсом урологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России (Рязань, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ им П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Гомула Анджей, профессор Варшавского медицинского университета (Варшава, Польша)

Монторси Франческо, профессор, руководитель урологической клиники Университета Вита-Салуте Сан-Раффаэле (Милан, Италия)

Ральф Дэвид Джон, профессор Андрологического центра Святого Петра (Лондон, Великобритания)

Уолтгер Вейн С., профессор клиники урологии Университета Стоуни-Брук (Нью-Йорк, США)

Фришпер Зелик И., профессор клиники урологии Университета Стоуни-Брук (Нью-Йорк, США)

Шейнкин Ефим Р., профессор клиники урологии Университета Стоуни-Брук (Нью-Йорк, США)

IN 2014, THE JOURNAL "ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY" WAS INCLUDED IN THE RESEARCH ELECTRONIC LIBRARY AND THE RUSSIAN SCIENCE CITATION INDEX (RSCI) AND HAS AN IMPACT FACTOR.

THE JOURNAL IS PUT ON THE HIGHER ATTESTATION COMMISSION (HAC) LIST OF PERIODICALS (THE LIST OF LEADING PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNALS RECOMMENDED TO PUBLISH THE BASIC RESEARCH RESULTS OF DOCTOR'S AND CANDIDATE'S THESES).

IN 2015, THE JOURNAL HAS BEEN REGISTERED WITH CROSSREF; ITS PAPERS ARE INDEXED WITH THE DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI).

ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL



EDITOR-IN-CHIEF

Scheplev Petr A., MD., PhD, DSc, President of the Professional Association of Andrologists of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF, SCIENCE EDITOR

Vinarov Andrey Z., MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)

CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

Rapoport Leonid M., MD, PhD, DSc, Professor, Urology Department of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Deputy Director at Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Naumov Nikita P., Scientific Secretary of the Professional Association of Andrologists of Russia (Orekhovo-Zuevo, Russia)

EDITORIAL BOARD

Section of andrological urology

Bezrukov Evgeniy A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the 1st Department of Urology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)

Bratchikov Oleg I., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of Urology Department of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia)

Kadyrov Ziyoratsho A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Endoscopic Urology Department of the RUDN University (Moscow, Russia)

FOUNDED IN 2000

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478.
Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
androur@yandex.ru

Editor E.G. Babaskina
Proofreader N.A. Vilenkina

Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
R.A. Kuznetsov, +7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information

Technologies, and Mass
Media (PI No. 77-3324 dated
28 April 2000).

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Andrologiya
i genital'naya khirurgiya".

The editorial board is not responsible
for advertising content.
The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.

VOL. 19
№ 3
2 0 1 8

ISSN: 2070-9781 (Print)
ISSN: 2412-8902 (Online)

Andrology and genital surgery.
2018. Vol. 19. No 3. 1–86

© PH "ABV-Press", 2018
Pressa Rossii catalogue index: 91731

Printed at the Mediacolor LLC

4000 copies

www.agx.abvpress.ru



Kostin Andrey A., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Science of the P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nazarov Toirkhon Kh., MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Novikov Andrey I., MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Urologic Oncology Department of the Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic) (Saint Petersburg, Russia)

Khvorov Vladimir V., MD, PhD, DSc, Docent of Urology Department of the Medical Institute of Postgraduate Medical Education, Head of Urology Department of the Mytishchy City Clinical Hospital, Chief Urologist of the 5th Medical District of the Moscow Region (Mytishchi, Russia)

Tsarichenko Dmitry G., MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.M. Sechenov First State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)

Section of genital surgery

Adamian Ruben T., MD, Professor, Head of the Department of the Reconstructive and Plastic Surgery of the B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery (Moscow, Russia)

Section of endocrinology

Goncharov Nikolay P., MD, PhD, DSc, Professor, Andrology and Urology Department of the National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dreval Alexandr V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Clinical Endocrinology Department of the Faculty of Doctors Improvement, Head of Therapeutic Endocrinology Department of the M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)

Kurbatov Dmitry G., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Andrology and Urology Department of the National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Section of pediatric urology-andrology

Kazanskaya Irina V., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Pediatric Surgery Research Institute of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kovarsky Semeon L., MD, PhD, DSc, Professor of Pediatric Surgery Department, responsible for the Pediatric Surgery Course of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of the Outpatient Surgery Center of the N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 13 of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)

Okulov Aleksey B., MD, PhD, DSc, Head of Pediatric Surgery Department of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Professor of Medical Reproduction and Surgery Department of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Section of sexual medicine

Kibrik Nikolay D., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Sexology and Therapy of Sexual Dysfunction of the Psychiatry Moscow Research Institute —branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Segal Alexandr S., MD, PhD, DSc, Professor of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Section of genital dermatology

Gomberg Michail A., MD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venerology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)



Section of evidence-based medicine

Vlasov Vasily V., MD, PhD, DSc, Professor of Department of Management and Economics of Healthcare – Center for Healthcare Policy of the National Research University Higher School of Economics (Moscow, Russia)

Plutnitsky Andrey N., MD, PhD, Professor of Health Care and Public Health Department of M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute of the Moscow Health Department, Head of the Regional Office of Federal Service for Surveillance in Healthcare in Moscow and the Moscow Region (Moscow, Russia)

Section of neuroandrology

Zhukov Oleg B., MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the Academy of Natural Sciences, Docent of Endoscopic Urology Department of the RUDN University (Moscow, Russia)

Romikh Victoria V., MD, PhD, DSc, Head of Laboratory of Urological Dynamics and Functional Disorders of Pelvic Organs of the N.A. Lopatkin Urology and Interventional Radiology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Section of male reproduction

Bozhedomov Vladimir A., MD, PhD, DSc, Professor of Urology and Andrology Department of the Faculty of Fundamental Medicine of the M.V. Lomonosov Moscow State University, Leading Researcher of the V.I. Kulakov National Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Clinic No. 1 of Administration Affairs of the President of Russia (Moscow, Russia)

Bragina Elizaveta E., MD, PhD, DSc, Leading Researcher of Medical Genetic Research Center, Senior Researcher of the A.N. Belozersky Physico-Chemical Biology Research Institute of the Moscow State University (Moscow, Russia)

Evdokimov Valery V., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of Andrology Department of the N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kurilo Lubov F., MD, PhD, DSc, Professor of the Medical Genetic Research Center (Moscow, Russia)

EDITORIAL CONCIL

Grinev Andrey V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Urology Department of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Smolensk, Russia)

Zhiborev Boris N., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Urology Course at the I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ryazan, Russia)

Kaprin Andrey D., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, Director of the P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Urology and Operative Nephrology with Course of Oncologic Urology of the RUDN University (Moscow, Russia)

Gomula A., Professor, Warsaw Medical University (Warsaw, Poland)

Montorsi F., Professor, Head of Urology Clinic of the Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

Ralph D.J., Professor of the Saint Peter's Andrology Center (London, United Kingdom)

Waltzer W.C., Professor, Stony Brook University, Urology Clinic (New York, USA)

Frischer Z.I., Professor, Stony Brook University, Urology Clinic (New York, USA)

Sheynkin Y.R., Professor, Stony Brook University, Urology Clinic (New York, USA)



СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

- С.А. Руднева, В.Б. Черных*
Механизм движения жгутиков сперматозоидов 15
- С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, Н.Г. Гасанов, Р.И. Овчинников,
Н.П. Наумов, Т.В. Шатылко*
Роль методов хирургического получения сперматозоидов у пациентов с азооспермией
в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) 27

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

- Н.Д. Кибрик, М.И. Ягубов*
Клинические особенности расстройств половой идентификации и тактика
ведения пациентов 35

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- С.В. Чигринцев, Г.В. Брюхин*
Воздействие эндокринных дисрапторов на качество эякулята у мужчин 42
- Ш.Р. Сатыбалдыев, Э.Ш. Сатыбалдыева, В.В. Евдокимов*
Медицинская реабилитация больных с недержанием мочи 48
- К.Г. Камалов, Г.А. Газимагомедов, И.М. Магомедова*
Особенности физического и полового развития мальчиков в дебюте пубертата
в различных эколого-географических зонах Республики Дагестан 53
- Т.А. Яманди, Л.В. Акуленко, Н.Ю. Сафина, И.И. Витязева, С.В. Боголюбов,
Я.И. Мельник, Е.В. Касатонова, А.В. Поляков, М.В. Андреева, В.Б. Черных*
Анализ потенциала фертильности мужчин с азооспермией
и олигозооспермией тяжелой степени различной этиологии 60
- В.В. Евдокимов, Е.А. Ефремов, П.А. Елистратов, И.А. Ямсков,
А.Ф. Аскеров, В.П. Ямскова, В.Б. Туровецкий*
Изменение подвижности сперматозоидов человека в присутствии
белково-пептидного комплекса 70
- Н.А. Нашивочникова*
Оценка эффективности использования антиоксидантного комплекса Синергин
в комплексном лечении пиелонефрита, осложненного камнями почек 75
- Е.В. Шпот, Г.А. Машин, Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко, А.Д. Кудрявцев*
Сравнительный анализ эффективности энуклеации, энуклеорезекции и резекции
при интрасинусных опухолях почки. 81

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 86



CONTENTS

REVIEW

- S.A. Rudneva, V.B. Chernykh*
A mechanism of sperm cilia beating. 15
- S.I. Gamidov, A.Yu. Popova, N.G. Gasanov, R.I. Ovchinnikov, N.P. Naumov, T.V. Shatylko*
The role of surgical sperm retrieval techniques in patients with azoospermia in assisted reproductive technology programs (literature review) 27

CLINICAL LECTURE

- N.D. Kibrik, M.I. Yagubov*
Clinical features of gender identity disorders and patient management 35

ORIGINAL REPORT

- S.V. Chigrinets, G.V. Bryuhin*
Environmental exposure to endocrine disruptors on semen quality of men 42
- Sh.R. Satybaldyev, E.Sh. Satybaldyeva, V.V. Evdokimov*
Medical rehabilitation of patients with urinary incontinence 48
- K.G. Kamalov, G.A. Gazimagomedov, I.M. Magomedova*
Peculiarities of physical and sexual development of boys in the onset of puberty in different ecologo-geographical regions of the Republic of Dagestan 53
- T.A. Yamandi, L.V. Akulenko, N.Yu. Safina, I.I. Vityazeva, S.V. Bogolubov, Ya.I. Melnik, E.V. Kasatonova, A.V. Polyakov, M.V. Andreeva, V.B. Chernykh*
Analysis of fertility potential in men with severe azoospermia and oligospermia of various etiology 60
- V.V. Evdokimov, E.A. Efremov, P.A. Elistratov, I.A. Yamskov, A.F. Askerov, V.P. Yamskova, V.B. Turovetsky*
Changes in human sperm motility characteristics in the presence of protein-peptide complex 70
- N.A. Nashivochnikova*
Evaluation of Sinergin antioxidant complex effectiveness in combination treatment of pyelonephritis complicated by kidney stones 75
- E.V. Spot', G.A. Mashin, L.M. Rapoport, D.G. Tsarichenko, A.D. Kudryavtsev*
Comparative effectiveness analysis of the enucleation, enucleoresection and resection implementation in intrasinus non-formation of the kidney 81

- INFORMATION FOR AUTHORS 86**

МИРОВАЯ АНДРОЛОГИЯ В ИНТЕРНЕТЕ

ДАЙДЖЕСТ МИРОВЫХ СТАТЕЙ ПО АНДРОЛОГИИ

Сегодня цифровые технологии обеспечивают реализацию одного из главных принципов обмена информацией — быстроту доступа к ней. Для этого мы и создали раздел со ссылками на актуальные научные статьи и предстоящие всероссийские и международные события.

QR-код (QR — Quick Response, «быстрый отклик») — это двухмерный штрихкод (бар-код), предоставляющий информацию для быстрого распознавания с помощью камеры на мобильном телефоне. Нужно лишь установить мобильное приложение, и мировая андрология будет в ваших руках.



Тератозооспермия и кариопатологические изменения клеток крови у жителей Западной Сибири, инфицированных анаплазмами (*Anaplasma phagocytophilum*)
<https://www.uroweb.ru/article/teratozoospermiya-i-kariopatologicheskie-izmeneniya-kletok-krovi-u-giteley-zapadnoy-sibiri-infitsirovannih-anaplazmami-a>



Оценка раневых осложнений после оперативного лечения стриктур уретры: влияние дефицита тестостерона
<https://www.uroweb.ru/article/otsenka-ranevih-oslogneniy-posle-operativnogo-lecheniya-striktur-uretri-vliyanie-defitsita-testosterona>



Анализ микроделетий AZF локуса Y-хромосомы у мужчин с бесплодием
<https://www.uroweb.ru/article/analiz-mikrodeletsiy-azf-lokusa-y-hromosomi-u-mugchin-s-besplodiem>



Диагностика и лечение травмы яичка: современное состояние проблемы (обзор литературы)
<https://www.uroweb.ru/article/diagnostika-i-lechenie-travmi-yaichka-sovremennoe-sostoyanie-problemi-obzor-literaturi>



Наш опыт обследования урологических больных с высоким уровнем глобулина, связывающего половые гормоны
<https://www.uroweb.ru/article/nash-opit-obsledovaniya-urologicheskikh-bolnih-s-visokim-urovnem-globulina-svyazivayushchego-polovie-gormoni>



Бесконтактная инфракрасная термография мошонки при диагностике варикоцеле
<https://www.uroweb.ru/article/beskontaktnaya-infrakrasnaya-termografiya-moshonki-pri-dagnostike-varikotsele>



Заместительная уретропластика с ушиванием и без ушивания донорского участка ротовой полости: рандомизированное контролируемое исследование с детальным анализом болевых ощущений во рту и осложнений
<https://www.uroweb.ru/article/zamestitelnaya-uretroplastika-s-ushivaniem-i-bez-ushivaniya-donorskogo-uchastkarotovoy-polosti-randomizirovannoe-kontro>



Малоинвазивные методы лечения стриктур передней уретры
<https://www.uroweb.ru/article/maloinvazivnie-metodi-lecheniya-striktur-peredney-uretri>



Гетеротопические континентные формы деривации мочи
<https://www.uroweb.ru/article/geterotopicheskie-kontinentnie-formi-derivatsii-mochi>

МИРОВАЯ АНДРОЛОГИЯ В ИНТЕРНЕТЕ

МИРОВЫЕ СОБЫТИЯ В АНДРОЛОГИИ 2018



5 октября – IV Всероссийская научно-практическая конференция «Диагностика и лечение урогенитальных заболеваний» (Новосибирск)

<https://www.uroweb.ru/event/iv-vserossiyskaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-diagnostika-i-lechenie-urogenitalnih-zabolevaniy>



11–13 октября – II Конгресс Ассоциации сосудистых урологов и репродуктологов. Международный инновационный воркшоп «Междисциплинарное мнение в сосудистой урологии и репродуктологии» (Москва)

<https://www.uroweb.ru/event/ii-kongress--assotsiatsii-sosudistih-urologov-i-reproduktologov-megdunarodniy-innovatsionny-vorkshop-megdistsiplinarnoe>



11–13 октября – 10th Congress of the European Academy of Andrology (10-й Конгресс Европейской академии андрологии) (Будапешт, Венгрия)

<http://eca2018.com/welcome.htm>



15–16 октября – V Съезд урологов Узбекистана «Современные технологии в диагностике и лечении урологических заболеваний» (Узбекистан, Ташкент)

<https://www.uroweb.ru/event/v--y-sezd-urologov-uzbekistana--sovremennye-tehnologii-v-diagnostike-i-lechenii-urologicheskikh-zabolevaniy>



18–20 октября – научно-практическая конференция «Урология – Дальневосточная программа охраны мужского здоровья взрослых и детей» (Биробиджан)

<https://www.uroweb.ru/event/nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-urologiya--dalnevostochnaya-programma-ohranimugskogo-zdorovya-vzroslih-i-detey>



26 октября – заседание Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии «АСПЕКТ» (Казань)

<https://www.uroweb.ru/event/zasedanie-dok-aspekt-g-kazan-1>



8–10 ноября – XVIII Конгресс Российского общества урологов (Екатеринбург, выставочный комплекс «Екатеринбург-ЭКСПО»)

<https://www.uroweb.ru/event/xviii-kongress-rou>



14 ноября – мастер-класс «Достижения и перспективы в андрологии и мужской генитальной хирургии» (Москва)

<https://www.uroweb.ru/event/master-klass-dostigeniya-i-perspektivi-v-andrologii-i-mugskoy-genitalnoy-hirurgii>



15–16 ноября – V Конгресс Ассоциации молодых урологов России «Будущее урологии» (Москва)
<https://www.uroweb.ru/event/v-kongress-assotsiatsii-molodih-urologov-rossii-budushchee-urologii>



16–17 ноября – школа с международным участием «Междисциплинарный консилиум в урологии» (Уфа)
<https://www.uroweb.ru/event/shkola-s-megdunarodnim-uchastiem-megdistsiplinarniy-konsilium-v-urologii-4>



29 ноября – 1 декабря – мастер-класс «Лапароскопическая и роботизированная хирургия в урологии» (Краснодар)
<https://www.uroweb.ru/event/master-klass-s-uchastiem-vedushchih-rossiyskih-spetsialistov-laparoskopicheskaya-i-robotizirovannaya-hirurgiya-v-urologi>



30 ноября – международная конференция «Вопросы нейроурологии» (Москва)
<https://www.uroweb.ru/event/megdunarodnaya-konferentsiya-voprosi-neyrourologii>



8 декабря – юбилейная встреча дискуссионного образовательного клуба «АСПЕКТ – 5 лет!» (Москва)
<https://www.uroweb.ru/event/yubileynaya-vstrecha-dok-aspekt---5-let>



14 декабря – школа Новосибирского отделения Российского общества урологов «Инновации в оперативной андрологии» (Новосибирск)
<https://www.uroweb.ru/event/shkola-novosibirskogo-otdeleniya-rou-innovatsii-v-operativnoy-andrologii>

Механизм движения жгутиков сперматозоидов

С.А. Руднева, В.Б. Черных

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Светлана Айвенговна Руднева sveta_a_r@mail.ru

Механизм движения ресничек и жгутиков сперматозоидов основан на скольжении дуплетов микротрубочек друг относительно друга благодаря поступательному движению динеинов — моторных белков, способных перемещаться по поверхности микротрубочек и трансформирующей химическую энергию, содержащуюся в аденозинтрифосфате, в механическую энергию движения. Ранее внешние и внутренние динеиновые ручки считали сходными по структуре и функциям, однако недавно полученные экспериментальные данные свидетельствуют о значительном их различии по составу субъединиц, расположению в аксонеме и механизмам регуляции. И хотя понимание принципов изменения активности описанных моторных белков остается неполным, установлены тонкие механизмы функционирования данных структур.

Ключевые слова: аксонема, движение сперматозоида, жгутик, микротрубочки, моторные белки, реснички, тубулин

Для цитирования: Руднева С.А., Черных В.Б. Механизм движения жгутиков сперматозоидов. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(3):15–26.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-3-15-26

A mechanism of sperm cilia beating

S.A. Rudneva, V.B. Chernykh

Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

The basis of the mechanism of cilia and sperm flagella motility is the sliding of doublets of microtubules relative to each other due to translational movement of dyneins. Previously, external and internal dynein arm were considered similar in structure and functions, however, recent experimental data suggest a significant difference in the composition of subunits, axoneme location, and regulatory mechanisms. And although the understanding of the principles of changes in the activity of the described motor proteins remains incomplete, subtle mechanisms of the functioning of these structures have been established.

Key words: axoneme, sperm motility, eukaryotic flagella, microtubules, motor proteins, cilia, tubulin

For citation: Rudneva S.A., Chernykh V.B. A mechanism of sperm cilia beating. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(3):15–26.

Введение

Реснички и жгутики — клеточные структуры (органеллы), обеспечивающие подвижность клеток. Жгутики эукариот значительно отличаются от жгутиков прокариот как строением, так и механикой движения [1–3]. В данном обзоре детально рассматривается механизм движения жгутиков и ресничек у эукариот.

Строение и тонкая структура ресничек и жгутиков у эукариот описаны в многочисленных работах [4–6], но до недавнего времени представления о механизме движения динеинов были фрагментарными, и только исследования кристаллической структуры моторных доменов данных белков показали, что движение динеинов происходит благодаря индуцированному аденозинтрифосфатом (АТФ) конформационному изменению

в области линкера данного белка [7, 8]. Однако если бы все динеины активировались одновременно, как головки миозина в сокращающейся мышце, то аксонема закрутилась бы в тугую спираль. Поэтому для того, чтобы возник локальный изгиб реснички или жгутика и чтобы этот изгиб распространялся в виде волны от его основания до самого кончика, должны существовать специальные регуляторные механизмы, координирующие активность данных белков. В настоящее время обсуждают несколько систем, ответственных за координацию работы данных молекулярных механизмов [3, 9–12].

Строение жгутиков и ресничек эукариот

Цилии (реснички и жгутики) эукариот формируются из центриолей, имеют радиально-симметричную



Рис. 1. Схема строения жгутика эукариот в разных его отделах

Fig. 1. Structure of the parts of the eukaryotic flagellum

структуру, состоящую из микротрубочек, моторных белков и вспомогательных структур (рис. 1). У основания реснички/жгутика со стороны цитоплазмы находится базальное тельце (кинетосома), которое образовано 9 периферическими триплетами коротких микротрубочек. Над базальным тельцем в цитоплазматический вырост направлена осевая нить (филамент, аксонема), также образованная микротрубочками и покрытая цитоплазматической мембраной (плазмалеммой).

Сразу за базальным тельцем микротрубочки аксонемы образуют осевую структуру, состоящую в проксимальном отделе из 9 периферических триплетов. Дистальнее (над уровнем плазмалеммы) 1 из микротрубочек в каждом триплете редуцируется (поэтому на большей части жгутика тянутся дуплеты микротрубочек), а в центре появляется пара микротрубочек, окруженная белковой оболочкой (рис. 1). Таким образом, для жгутиков большинства эукариот характерна так называемая структура « $9 \times 2 + 2$ » (9 периферических дуплетов микротрубочек, расположенных по кругу, и 2 микротрубочки в центре) [13–16]. Круговое расположение дуплетов обеспечивается с помощью нексиновых мостиков (рис. 2), которые связывают внешние дуплеты микротрубочек, а также радиальных спиц, которые выступают от каждого из 9 дуплетов по направлению к центральной паре микротрубочек [17].

Строение жгутика сперматозоида отличается от структуры ресничек наличием плотной фиброзной оболочки в промежуточной и главной частях жгутика и наличием слоя митохондрий в промежуточной части жгутика. Митохондрии в сперматозоидах расположены

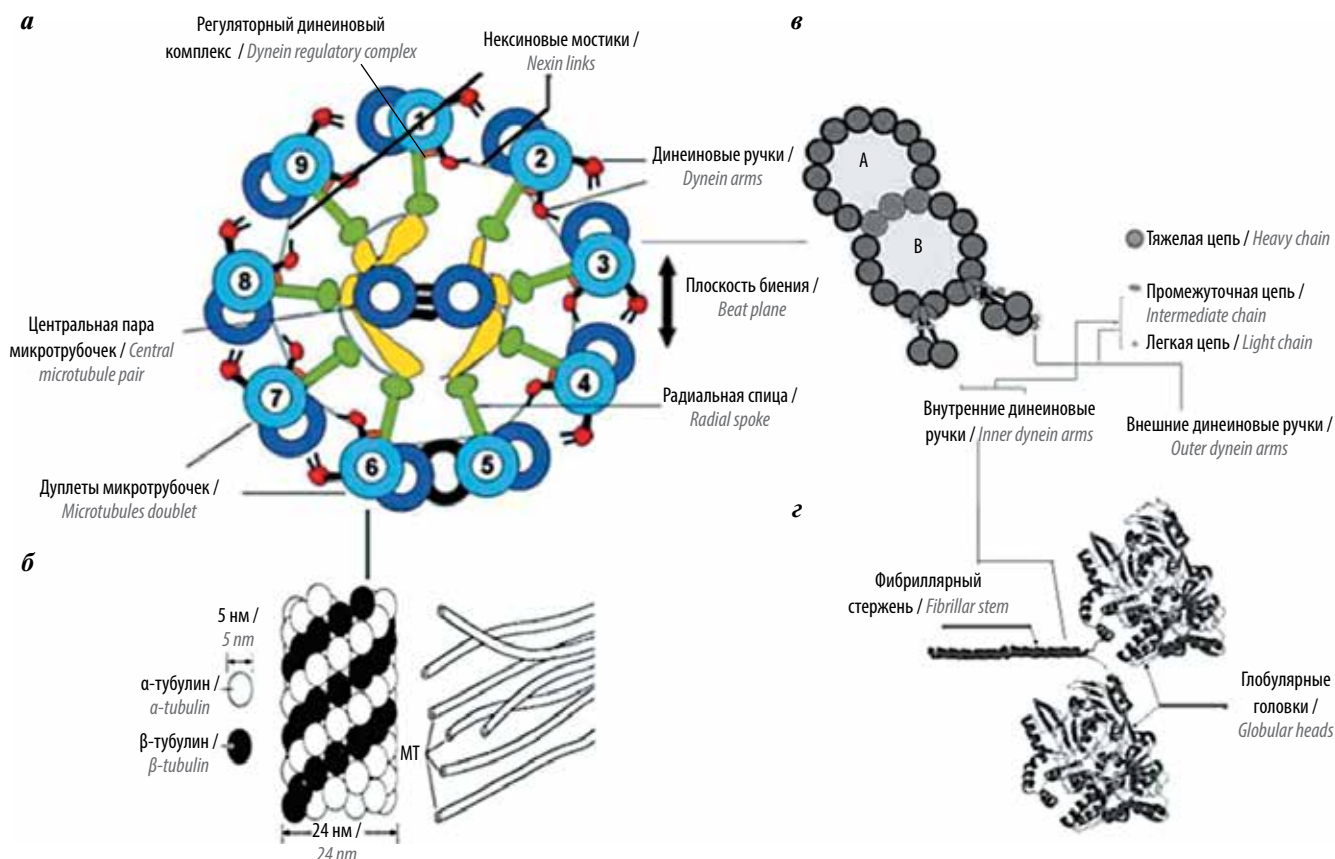


Рис. 2. Схема строения аксонемы жгутика: а — основные элементы аксонемы; б — структура микротрубочки, димеры α - и β -тубулина; в — дуплет микротрубочек: А — полная, В — неполная микротрубочка. Строение внешних и внутренних динеиновых ручек; г — белковая структура внутренних динеиновых ручек

Fig. 2. Structure of the axoneme of the flagellum: а — main elements of the axoneme; б — structure of a microtubule, dimers of α - and β -tubulin; в — microtubules doublet: А — whole, В — partial microtubule. Structure of the outer and inner dynein arms; г — protein structure of the inner dynein arms

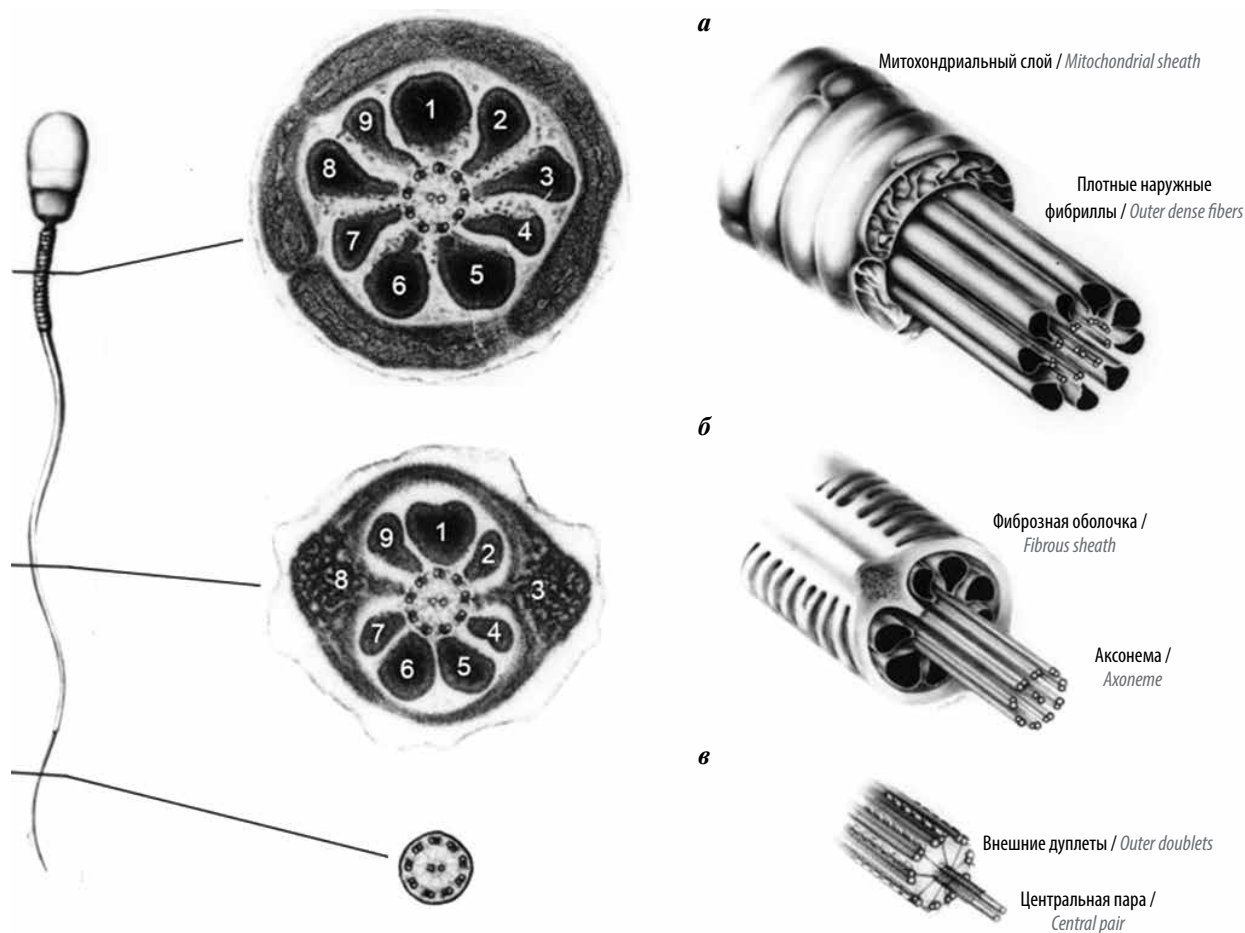


Рис. 3. Строение жгутика сперматозоида: срезы и трехмерные модели соответствующих частей: а — срез промежуточной части жгутика, которая включает фиброзную оболочку, митохондриальный слой и аксонему; б — срез главной части жгутика, которая включает фиброзную оболочку и аксонему; в — срез дистальной части жгутика, которая включает только аксонему [19]

Fig. 3. Sperm flagellum structure: sections and 3D model of the matching pieces: а — section of the mid-piece of the flagellum containing the fibrous sheath, mitochondrial sheath, and axoneme; б — section of the principal piece of the flagellum containing the fibrous sheath and axoneme; в — section of the end-piece of the flagellum containing only the axoneme [19]

вокруг аксонемы по спирали и необходимы для синтеза молекул АТФ (рис. 3). Кроме того, в фиброзной оболочке присутствуют ферменты гликолиза, обеспечивающие сперматозоиды энергией в анаэробной среде женских половых путей [18].

Белковые компоненты аксонемы эукариот, их характеристика и посттрансляционные модификации

Периферические дуплеты образованы 2 микротрубочками, одна из которых полная, а другая неполная. Полная (А-микротрубочка), как и свободные микротрубочки, образована расположенными по кругу 13 гетеродимерами α - и β -тубулина. Неполная (В-микротрубочка) образована 11 гетеродимерами α - и β -тубулина (рис. 2б). Тубулин — глобулярный белок, имеющий массу 55 кДа, диаметром около 4 нм, имеющий принцип

связывания «замок — ключ», что обеспечивает линейное соединение молекул [20]. Основу структуры микротрубочки составляют 13 линейных протофиламентов α - и β -субъединиц тубулина. Таким образом, поперечное сечение микротрубочки имеет ось симметрии 13-го порядка, а на виде сбоку они представляют собой упакованные по спирали субъединицы тубулина (рис. 2в). Кроме того, в дуплетах микротрубочек жгутиков сперматозоидов обнаружены белки тектины, имеющие вторичную структуру, очень схожую со структурой промежуточных филаментов. В составе жгутика тектины формируют тонкие филаменты диаметром 2–3 нм [21]. Они расположены в месте объединения А- и В-микротрубочек и, вероятно, скрепляют их. Несмотря на достаточно большое количество данных о биохимии, строении тектинов и их значении для двигательной активности сперматозоидов [22–24], их функция

остаётся до конца не выясненной. Но, например, Н. Такака и соавт. установили, что самцы мышей с мутацией в одном из генов тектина (*Tektin-t*) бесплодны из-за аномалий строения жгутиков и нарушенной подвижности сперматозоидов [24].

После завершения трансляции молекулы субъединиц тубулина подвергаются модификации. Описано существование α -тубулина в составе микротрубочек ресничек и жгутиков без глутамина и тирозина в положении 450 и 451 полипептидной цепи соответственно. В результате этого модифицированный тубулин перестает быть субстратом для тубулинтирозинлигазы и не подвергается тирозилированию-детирозилированию, а комплекс микротрубочек становится стабильным [25–27]. Стабильность дуплетов также обеспечивается высоким содержанием в микротрубочках ацетилированного α -тубулина. Наиболее часто ацетилированию подвергается лизин, в частности в положении 40 [28]. Кроме того, важное условие соединения А- и В-микротрубочек — посттрансляционные модификации тубулина (полиглутамилирование и полиглицилирование), которые являются обязательным этапом их созревания, в противном случае микротрубочки оказываются функционально неактивными. Так, полиглутамилирование α -тубулина необходимо для взаимодействия микротрубочки с ассоциированными белками и ионами Ca^{2+} [29–32], а полиглицилирование β -тубулина — для обеспечения нормальной подвижности сперматозоидов [33].

В аксонеме к каждой А-микротрубочке присоединены динеиновые ручки, направленные в сторону В-микротрубочек соседнего дуплета (см. рис. 2). Внешние динеиновые ручки образуют 1 ряд и расположены вдоль А-микротрубочек аксонемы с интервалом 24 нм. Внутренние динеиновые ручки образуют 2 ряда и состоят из 7 различных субъединиц, расположенных вдоль А-микротрубочек в шахматном порядке с общей осевой периодичностью и интервалом 96 нм [14]. Это различие в конфигурации динеиновых ручек объясняет тот факт, что их не обнаруживают на некоторых поперечных срезах ресничек и жгутиков при трансмиссионной электронной микроскопии, в том числе в сперматозоидах с нормальным строением аксонемы.

Структура динеинов и механизм их двигательной активности

В 1965 г. I.R. Gibbons и A.J. Rowe впервые определили, что динеин, основной белок динеиновых ручек, выступает как главный моторный белок жгутиков: авторы показали, что при гидролизе АТФ головки динеина перемещаются по микротрубочке соседнего дуплета [34].

Динеин — это крупный белковый комплекс, состоящий от 1 до 3 глобулярных головок, соединённых

с общим основанием тонкими гибкими фибриллярными нитями (рис. 2г). При этом фибриллярная часть динеина вплетена в микротрубочку, а глобулярная головка обладает АТФ-азной активностью [35]. Динеины принадлежат к суперсемейству белков AAA+ (АТФ-аз), использующих энергию гидролиза АТФ для конформационного ремоделирования связанных белков-мишеней. Межсубъединичные взаимодействия модулей AAA+ приводят к образованию характерных для белков AAA+ кольцевых гексамерных структур. Таким образом, ядро динеина — это кольцо из 6 АТФ-связывающих доменов AAA (рис. 4), линкера, и С-терминального участка, от которых отходит антипараллельный спиральный «змеевик», оканчивающийся доменом связывания с микротрубочками (microtubule-binding domain, MTBD) [36].

До недавнего времени механизм движения динеинов был недостаточно изучен. Только в 2012 г. анализ 2 кристаллических структур моторного домена динеина показал, что движение данного моторного белка происходит благодаря уникальному АТФ-индуцированному конформационному изменению в области линкера [7, 8] (рис. 4б, в). Связь этого домена с микротрубочками осуществляется через MTBD, находящийся на конце ножки (рис. 4в). Моторный домен динеина взаимодействует с MTBD благодаря скользящему движению спиралей в стебле «змеевика».

Механизм двигательной активности моторного домена динеина представлен на рис. 4д. Цикл начинается с высвобождения аденозиндифосфата, при этом возникают конформационные изменения кольца белков AAA+, но динеин по-прежнему остаётся связанным с микротрубочками. Далее АТФ связывается с доменом динеина AAA1. Молекула АТФ расщепляется с высвобождением химической энергии, которая идет на высокоэнергетическое конформационное изменение положения линкера и ослабление связи концевых доменов с микротрубочками (рис. 4г, д). Потенциальную энергию активной конформации линкера можно сравнить с потенциальной энергией растянутой пружины. Высвобождение этой энергии способствует продвижению головки динеина вдоль микротрубочки и возврату линкера в исходное положение. Таким образом, связывание АТФ с доменом AAA1 снижает сродство MTBD к микротрубочкам, а за счёт высвобождения потенциальной энергии линкера позволяет данному домену динеина проследовать до следующего сайта связывания с микротрубочками (рис. 4д) [37, 38].

Описанным выше способом в динеиновом димере моторные домены продвигаются («шагают») вдоль микротрубочек. При этом, когда происходит отсоединение от микротрубочки одного мономера динеина, другой мономер остаётся связанным с микротрубочками.

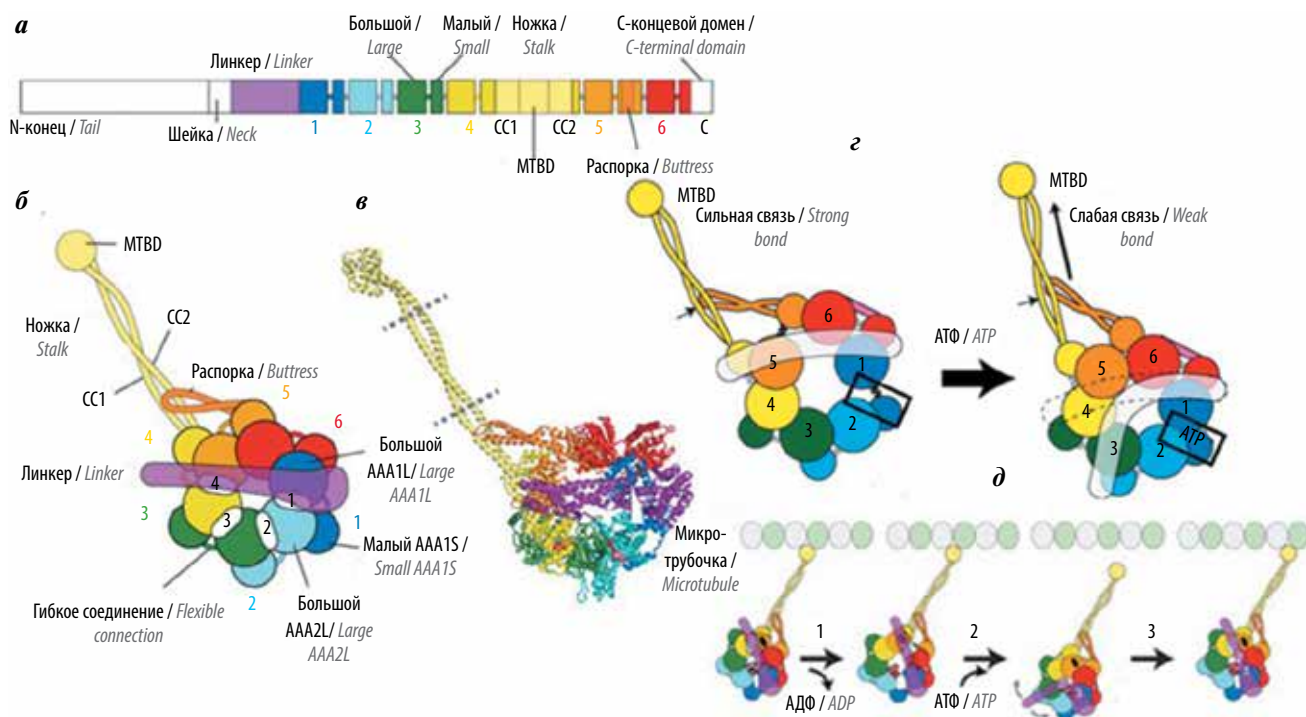


Рис. 4. Структура тяжелой цепи динеина и цикл двигательной активности моторного домена динеина: а — доменная структура тяжелой цепи динеина с указанием его участков; б — тяжелая цепь динеина, включающая N-терминальный участок; в — белковая структура тяжелой цепи динеина; г — конформационные изменения в тяжелой цепи динеина при присоединении аденозинтрифосфата (АТФ); д — цикл двигательной активности моторного домена динеина [38], собственная модификация. АДФ — аденозиндифосфат; MTBD — домен связывания с микротрубочками

Fig. 4. Structure of dynein heavy chain and motion cycle of dynein motor domain: а — domain structure of dynein heavy chain with its parts; б — dynein heavy chain including the N-terminal tail; в — protein structure of dynein heavy chain; г — conformational changes in dynein heavy chain caused by adenosine triphosphate (ATP) attachment; д — motion cycle of dynein heavy chain [38], original modification. ADP — adenosine diphosphate; MTBD — microtubule-binding domain

Гипотеза геометрического сцепления

В работе К. Summers, I.R. Gibbons показано, что при отделении жгутика от клетки путем лазерной микродиссекции он сохраняет способность производить волнообразные движения. Даже изолированная аксонома может совершать движения в растворах разных солей (например, $MgSO_4$), содержащих АТФ. Если изолированную таким образом аксоному обработать протеолитическими ферментами, разрушающими нексиновые связки и радиальные спицы и не повреждающими лишь динеиновые ручки и сами микротрубочки, а затем добавить АТФ в концентрации 10 мкмоль/л, аксонома начинает удлиняться, при этом ее длина может превысить первоначальную в 9 раз. В данных экспериментах установлено, что микротрубочки скользят друг относительно друга и что это скольжение однопослано. В интактной же ресничке происходит изгибание дуплетов по всей длине, поскольку дуплеты связаны друг с другом эластичными нексиновыми мостиками, а с центральными микротрубочками — радиальными спицами, которые противятся свободному скольжению микротрубочек друг относительно друга (рис. 5). Однако при одновременной активации всех динеиновых ручек аксонома не изгибалась бы,

а закрутилась в тугую спираль. Чтобы этого не произошло, должны существовать специальные регуляторные механизмы, координирующие двигательную активность молекул динеина. Установлено, что ее регуляция не зависит от концентрации Ca^{2+} или других ионов, поскольку аксонома способна изгибаться и после удаления плазматической мембраны [39].

В исследованиях С.С. Brokaw показано, что удаление внешних динеиновых ручек из жгутиков снижало частоту биения жгутиков, но на амплитуде изгиба жгутиков и ресничек существенно не сказывалось [40–42]. Эти результаты позволяют предположить, что внешние динеиновые ручки важны для поддержания движения, но не определяют амплитуду изгиба и не инициируют волнообразное движение жгутика, которое начинается благодаря внутренним динеиновым ручкам [43, 44].

Таким образом, с помощью динеинов дуплеты микротрубочек перемещаются друг относительно друга, скользя синхронно в одном направлении. Поэтому динеины на одной стороне аксономы изгибают жгутик в одном направлении, а динеины на другой стороне — в противоположном направлении. В большинстве жгутиков и ресничек дуплеты микротрубочек, обозначенные цифрами 5 и 6 в стандартной нумерации

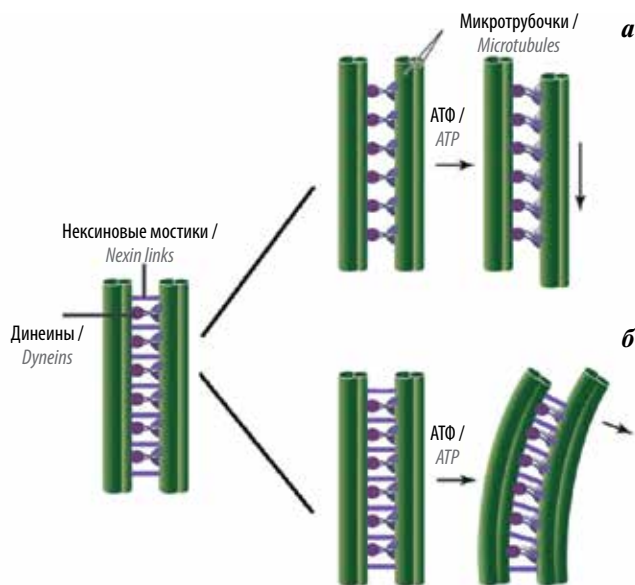


Рис. 5. Механизм движения микротрубочек друг относительно друга: *а* — нексиновые мостики искусственно разрушены протеолизом; дуплеты микротрубочек свободно скользят друг относительно друга; *б* — дуплеты удерживаются нексиновыми мостиками; скольжение дуплетов приводит к изгибу аксонемы. АТФ — аденозинтрифосфат

Fig. 5. Mechanism of microtubule motion relative to each other: *a* — nexin links are artificially destroyed by proteolysis; microtubule doublets freely slide against each other; *b* — microtubule doublets are held together by nexin links; microtubule doublet sliding against each other causes axoneme bending. ATP — adenosine triphosphate

(см. рис. 2), жестко скреплены и не могут скользить друг относительно друга [45]. Дуплет 1, который находится на одной стороне аксонемы, условно обозначается как первый из группы дуплетов 1–4, динеины которых изгибают аксонему в одном направлении. Динеины противоположной группы дуплетов, обозначенных цифрами 6–9, изгибают жгутик в обратном направлении (см. рис. 2).

Р. Satir и соавт. предположили, что биение жгутиков и ресничек осуществляется благодаря чередованию эпизодов активации 2 расположенных друг против друга групп динеинов, активность которых регулируется во взаимодействии одного комплекса с другим [46, 47]. А С.С. Brokaw выдвинул механистическую гипотезу переключения активности противоположных групп динеинов: изгиб жгутика до определенного значения кривизны вызывает инактивацию одной группы динеинов и активацию противоположной группы [48]. С. Cibert тоже описал механизм, основанный на геометрических взаимодействиях, в которых регулирование активности динеинов происходит благодаря изменениям кривизны жгутика [49].

При изгибе жгутика периодичность включения в работу моторных белков зависит от расположения сайтов связывания на соседних дуплетах и от кривизны

жгутика. С.С. Brokaw первым создал математическую модель и показал, что возвратно-поступательное движение динеинов вызывает сдвиг гибких элементов и создает волны, аналогичные наблюдаемым в жгутике сперматозоида [42]. Таким образом, для повторения биений необходимо, чтобы динеины на одной стороне аксонемы были активированы согласованно и чтобы их активность прекращалась тоже согласованно. Противоположная группа динеинов должна быть активирована аналогичным образом, чтобы изогнуть жгутик в противоположном направлении и завершить цикл биения. Эту теорию развил С.В. Lindemann [50], который взял за основу тот факт, что одна из наиболее консервативных черт всех жгутиков и их аксонем — это расстояние между дуплетами микротрубочек и динеиновыми ручками. Даже в мутантных жгутиках, которые имеют модифицированную структуру (например, в них отсутствует центральная пара микротрубочек), этот размер сохраняется. Анализ электронных микрофотографий аксонем, находящихся в покое, когда динеиновые ручки не связаны со смежными дуплетами, позволил установить, что расстояние от динеиновых ручек до дуплетов микротрубочек всегда больше, чем размеры динеиновых ручек [51, 52]. Гипотеза геометрического сцепления, предложенная С.В. Lindemann, основана на предположении, что поперечно направленная сила («Т-сила») действует на внешние дуплеты эукариотических аксонем, чтобы координировать действие «динеиновых моторов», ответственных за биение жгутиков [50]. «Т-сила» возникает за счет натяжения нексиновых мостиков и способствует отсоединению динеинов от дуплетов микротрубочек в зоне активного изгиба и присоединению динеинов к тем дуплетам, где будет создаваться изгиб. Считается, что для связывания динеинов со смежными дуплетами необходимо только уменьшение расстояния между ними. Показано, что рассеченные сегменты жгутиков сперматозоидов часто теряют координированную подвижность, даже при наличии Mg-АТФ, однако могут восстановить ее и активно изгибаться, если их части совместить микрозондом [53]. Для понимания того, как распространяется изгиб в аксонеме, С.В. Lindemann построил ее тростниковую модель [54]. Данная модель, будучи рудиментарной, тем не менее эффектно продемонстрировала, что в плоскости изгиба расстояния между микротрубочками уменьшаются за счет сжатия, возникающего в результате растяжения эластичных силиконовых связей. Натяжение и сжатие приводили к появлению «Т-силы» на каждом из деревянных элементов. И эта «Т-сила», в свою очередь, заставляла элементы двигаться друг к другу в плоскости изгиба. Подобная «Т-сила» могла аналогичным образом заставлять дуплеты двигаться друг к другу в реальной аксонеме, и это могло стать причиной активации динеинов (рис. 6).

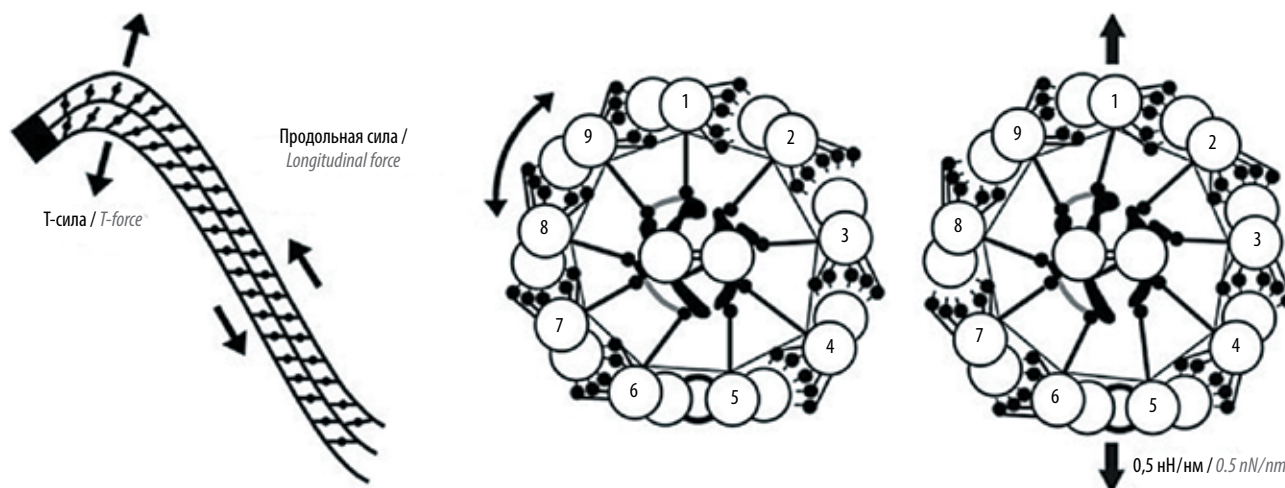


Рис. 6. Схема возникновения «Т-силы» и продольной силы в аксонеме ресничек и жгутиков (по [54], с изменениями)

Fig. 6. Schematic illustration of T-force and longitudinal force generation in the axoneme of cilia and flagella (per [54], with modifications)

Кумулятивное напряжение от растяжения нексиновых мостиков может привести к появлению «Т-силы», отрывающей динеины с одной стороны аксонемы в данной линейной координате жгутика, и к присоединению противоположного набора динеинов на другой стороне аксонемы в этой же линейной координате. На этом факте базируется описание механизма циклического биения, который, в свою очередь, составляет основу гипотезы геометрического сцепления. С ее точки зрения динеины не нуждаются в индивидуальном регулировании, они являются «свободными двигателями». Иначе говоря, когда динеин расположен так близко, что может присоединиться к соседнему дуплету, он присоединяется без дополнительных условий. Пассивный (наложенный) изгиб сжимает аксонему в плоскости изгиба и способствует присоединению динеинов к микротрубочкам, а активный (индуцированный динеинами) изгиб приводит к отрыву динеинов от микротрубочек из-за растяжения нексиновых мостиков и возникновения противоположно направленной «Т-силы». Кроме того, при связывании динеина с соседним дуплетом микротрубочек и движении вдоль него возникает продольная сила, которая вместе с «Т-силой» и создает крутящий момент (см. рис. 6).

Таким образом, согласно гипотезе геометрического сцепления, «Т-сила» — главный регулятор активности динеинов. С помощью компьютерного моделирования работы данного механизма воспроизведена картина биений ресничек и жгутиков сперматозоидов [54]. Ресничкоподобные биения могут быть сгенерированы с помощью одного алгоритма переключения. Если учесть механические свойства жгутика и его размеры, то механизм биения будет принципиально одинаковым для сперматозоидов любых видов. Расчеты показывают и значение «Т-силы» — $0,5 \text{ нН/нм}$, которое подтверждено экспериментально [54].

Механохимическая регуляция двигательной активности ресничек и жгутиков

До недавнего времени считалось, что внешние и внутренние динеиновые ручки сходны по структуре и функциям. Однако недавно полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что они существенно отличаются друг от друга составом субъединиц, расположением в аксонеме и системой управления [55]. Например, в то время как внешние динеиновые ручки существуют как единый белковый комплекс, содержащий 3 тяжелые цепи, внутренние динеиновые ручки состоят из 7 подвидов, каждый из которых содержит 1–2 дискретные тяжелые цепи. Кроме того, 2 вида динеиновых ручек отличаются и по функциональности. Наиболее важное отличие в том, что внутренние динеиновые ручки вследствие вариативности способны к более избирательному управлению [56, 57]. Значит, аксонема имеет 2 взаимодополняющие системы для формирования изгиба. Одна из них предполагает участие внутренних динеиновых ручек, белкового комплекса центральных пар микротрубочек и радиальных спиц, другая — участие внешних динеиновых ручек. В то время как внешние динеиновые ручки при определенных условиях могут создавать изгиб самостоятельно, внутренние динеиновые ручки создают изгиб при взаимодействии с белковым комплексом центральной пары микротрубочек и радиальными спицами [56–58].

Роль центральной пары микротрубочек и радиальных спиц до сих пор до конца не исследована. Очевидно, что они играют важную роль в обеспечении подвижности жгутиков, так как сперматозоиды, имеющие дефекты в любом из этих структурных комплексов, обездвижены. Однако недавние исследования показали, что реснички со структурой « $9 \times 2 + 0$ » также могут быть подвижными [57]. И если реснички мутантов

Chlamydomonas без центральной пары микротрубочек или радиальных спиц не изгибаются, то аксонемы, выделенные из этих мутантов, способны к выраженному изгибу в присутствии АТФ и различных солей, сахаров, спиртов и других органических соединений [58–60]. Так, 15 % аксонем, выделенных из *pf18*-мутантов и не имеющих центральной пары микротрубочек, могут изгибаться в присутствии 10 ммоль $MgSO_4$ и 0,2 ммоль АТФ [58–60]. Частота биений и форма волны биения аксонем *pf18*-мутантов аналогичны таковым у диких типов в тех же условиях. У 10–50 % аксонем возникали биения в присутствии 0,5 моль сахарозы, 2 моль глицерина или 1,7 моль 10 % этанола [61, 62].

Известно, что центральная пара микротрубочек заключена в оболочку из белков, которые могут непосредственно взаимодействовать с головками радиальных спиц. Существуют 2 типа радиальных спиц, называемых S1 и S2, которые расположены вдоль жгутика с продольным чередованием. Каждая спица, в свою очередь, крепится к внешнему дуплету микротрубочек посредством белкового регуляторного динеинового комплекса (РДК) [63], который находится в тесном контакте с внутренними динеиновыми ручками (см. рис. 2). РДК и спицы содержат кальцийзависимые белки (РДК – центрин, спицы – кальмодулин). Благодаря этому все реснички и жгутики изменяют узор биения в зависимости от внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} [60]. Установлено, что кальций – основной регулятор капацитации, гиперактивации и акросомальной реакции сперматозоидов. При низких внутриклеточных концентрациях Ca^{2+} (10–40 нмоль/л) биения жгутика симметричны, но при повышении уровня внутриклеточного Ca^{2+} до 100–300 нмоль/л в сперматозоидах сигнал становится все более асимметричным, а сперматозоиды – гиперактивированными. При концентрации внутриклеточного $Ca^{2+} \geq 9$ мкмоль/л полностью подавляется подвижность сперматозоидов [60, 64–67]. В жгутиках сперматозоидов морского ежа увеличение концентрации Ca^{2+} также усиливало асимметрию биения, вызывая прекращение движения жгутиков при концентрациях $>10^{-4}$ моль/л [67]. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что прекращение движения жгутика в живых сперматозоидах индуцируется повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} .

Таким образом, белковый комплекс центральных пар микротрубочек и радиальных спиц регламентирует деятельность динеиновых ручек, а также участвует в Ca^{2+} -зависимом преобразовании сигналов. У мутантов *Chlamydomonas*, в жгутиках которых не хватает центральной пары микротрубочек, биения не начинаются, даже если их свободные аксонемы способны к этому [11, 57, 68]. Кроме того, показано, что регулирование активности динеинов посредством комплекса цент-

ральных пар микротрубочек и радиальных спиц происходит только при достаточном количестве АТФ. При уровне АТФ выше 100 мкмоль/л высокие концентрации Ca^{2+} модифицируют рисунок биений. Эти модификации в значительной степени связаны с кальмодулином [12]. При взаимодействии с Ca^{2+} кальмодулин изменяет свою пространственную ориентацию, вследствие чего изменяется и конформация белка-мишени (возможно, кальмодулинзависимой протеинкиназы А), что увеличивает или уменьшает их регуляторную или каталитическую активность. Кратковременное увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} и их связывание с кальмодулином способствует изменению подвижности сперматозоидов. Как только вследствие работы ионных насосов в клетке снижается концентрация Ca^{2+} , происходит элиминирование Ca^{2+} из кальмодулина, в результате чего комплекс кальмодулина и белков-мишеней диссоциирует, инактивируя белки-мишени.

Известно, что кальмодулин как часть структуры радиальной спицы может образовывать комплекс с белком LC8 (29 кДа) (субъединицей легкой цепи динеина внешних динеиновых ручек) и с белком П1 (одной из изоформ внутренних динеиновых ручек). Образование и диссоциация данных комплексов, по всей видимости, играют определяющую роль в Ca^{2+} -зависимой регуляции частоты биений жгутиков [69].

Белок центрин принадлежит к классу филаментов диаметром 3–8 нм, также способных к Ca^{2+} -зависимому сокращению. Подвижность, связанная с центрином, основана на суперскручивании филаментов. В мужских половых клетках преимущественно экспрессируется центрин 1р [70, 71].

В работе N. Okamura показано, что ионы HCO_3^- также играют важную роль в регуляции подвижности сперматозоидов. Этот анион женского репродуктивного тракта транспортируется в сперматозоиды во время капацитации. Добавление HCO_3^- *in vitro* в концентрации 15 ммоль/л увеличивает частоту биений жгутиков сперматозоидов с 2–3 до 7 Гц и более. Действие HCO_3^- начинается через 5 с и достигает максимума через 30 с. Удаление из внешней среды ионов HCO_3^- медленно (в течение 10 мин) возвращает обычную частоту биений. Кроме того, увеличение концентрации HCO_3^- облегчает открытие Ca^{2+} -каналов, способствуя повышению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} более чем в 5 раз [72].

Одно из ранних событий во время капацитации сперматозоидов млекопитающих – образование активных форм кислорода (O_2^- , H_2O_2 и NO^-), которые постепенно запускают и регулируют ряд событий, включающих фосфорилирование белков аксонемы [73, 74].

Итак, данные различных исследователей свидетельствуют о том, что комплекс центральных пар микротрубочек и радиальных спиц не требуется для обычных



колебательных биений аксонемы, но необходим для инициирования и распространения изгибов, а также выступает в качестве преобразователя сигналов для управления размером и формой изгиба жгутика и реснички в ответ на внешние сигналы. Кроме того, данный комплекс вовлечен в преобразование простых симметричных изгибов в асимметричные, необходимые для остановки и изменения направления движения жгутика [75]. Изолированные фрагменты аксонем, имеющих дефекты в комплексе центральных пар микротрубочек и радиальных спиц, активируются при низких концентрациях АТФ и даже претерпевают преобразования сигнала в ответ на изменения концентрации Ca^{2+} . Поэтому наличие белкового комплекса центральной пары микротрубочек и радиальных спиц не является абсолютным условием для Ca^{2+} -индуцированного преобразования сигнала [76]. Помимо Ca^{2+} -зависимой регуляции, модуляция скольжения микротрубочек в значительной степени обусловлена фосфорилированием ключевых регуляторных белков аксонемы, в частности белка промежуточной цепи — IC138 динеина II, являющегося одной из изоформ внутренних динеиновых ручек [77]. Химические и/или механические сигналы от белкового комплекса центральных пар микротрубочек передаются через радиальные спицы и запускают сигнальный путь, приводящий к фосфорилированию белка IC138 на конкретных внешних дуплетах. Фосфорилирование IC138 ингибирует скольжение дуплетов и контролируется связанным с белком центральных пар хидином (hydin), мутации в гене которого критичны для подвижности сперматозоидов [78, 79]. А избирательное фосфорилирование данных белков (на некотором угловом сегменте круговой аксонемы) приводит, соответственно, к локальному асимметричному сдерживанию скольжения микротрубочек [9, 10]. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что радиальные спицы представляют собой механохимические преобразователи, передающие сигналы от белкового аппарата центральной пары микротрубочек на внешние дуплетные микротрубочки для локального контроля активности динеинов.

В последнее время был достигнут прогресс в выявлении отдельных компонентов радиальных спиц. Так, M. Wirschell и соавт. показали, что белок RSP3 является высококонсервированным AKAP (A-kinase anchoring protein, белком, «заякоривающим» А-киназу), необходимым для пространственной локализации протеинкиназ и дальнейшей координации ряда сигнальных событий [80]. Он расположен у основания стебля радиальных спиц и является димером. В регуляторном динеиновом комплексе также локализованы киназы

и фосфатазы, необходимые для регулирования деятельности динеинов [81].

Резюмируя, можно сказать, что комплекс центральных пар микротрубочек и радиальных спиц функционирует как механический и химический датчик. Механический входной сигнал запускает механическое взаимодействие между радиальными спицами и центральными парами микротрубочек. Химический входной сигнал иницирует связывание вторичных мессенджеров с рецепторами, приводящее к изменению ферментативной активности киназ и фосфатаз, а значит, к локализованному фосфорилированию белков аксонемы [82–90]. Наличие ряда локализованных аксонемальных киназ и фосфатаз подразумевает, что фосфорилирование белков аксонемы — важный регуляторный механизм [88–91]. Таким образом, влияние вторичных мессенджеров опосредуется через киназы и фосфатазы и предполагает взаимодействие вторичных мессенджеров, ионов Ca^{2+} с белками-рецепторами и ферментами, входящими в состав аксонемы. Некоторые из них являются компонентами радиальных спиц и центрального аппарата, а некоторые — динеинов [91]. Но, как уже было сказано выше, часть вторичных мессенджеров влияет на биение жгутиков сперматозоидов и ресничек за счет механизмов, которые не зависят от фосфорилирования [69].

Заключение

В основе движения жгутика сперматозоида лежит скольжение дуплетов микротрубочек друг относительно друга в результате перемещения динеинов при наличии молекул АТФ и ионов Mg. Это скольжение преобразуется в изгиб благодаря сдерживающему влиянию базального заякоривания и нексиновым мостикам. Аксонема оснащена 2 взаимодействующими системами для формирования изгиба. Одна из них предполагает участие внутренних динеиновых ручек, белкового комплекса центральной пары и радиальных спиц, другая — участие внешних динеиновых ручек. Внешние динеиновые ручки важны для поддержания движения, а также участвуют в преобразовании частоты биений, но не дают возможности изменить амплитуду изгиба или начать волнообразное движение, которое устанавливается благодаря внутренним динеиновым ручкам и комплексу центральных пар микротрубочек и радиальных спиц. Внутренние динеиновые ручки и комплекс центральных пар микротрубочек и радиальных спиц необходимы для инициирования и распространения изгибов, а также выступают в качестве преобразователей сигналов для управления формой изгиба в ответ на внешние сигналы.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Noji H., Yasuda R., Yoshida M., Kinoshita K. Direct observation of the rotation of F1-ATPase. *Nature* 1997;386(6622):299–302. DOI: 10.1038/386299a0. PMID: 9069291.
- Kinoshita K. Jr, Yasuda R., Noji H. et al. F1-ATPase: a rotary motor made of a single molecule. *Cell* 1998;93(1): 21–4. PMID: 9546388.
- Lindemann C.B., Lesich K.A. The geometric clutch at 20: stripping gears or gaining traction? *Reproduction* 2015;150(2):R45–53. DOI: 10.1530/REP-14-0498. PMID: 25918437.
- Zamboni L. Sperm structure and its relevance to infertility. An electron microscopic study. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116(4):325–44. PMID: 1558470.
- Skowronek M.F., Alciatori J., Casanova G. et al. Value of quantitative ultramorphological sperm analysis in infertile men. *Reprod Biol* 2010;10(2):125–39. PMID: 20668504.
- Брагина Е.Е., Бочарова Е.Н. Количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов при диагностике мужского бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия* 2014;(1):41–50. [Bragina Y.Y., Bocharova Y.N. Quantitative electron microscopic examination of sperm for male infertility diagnosis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2014;(1):41–50. (In Russ.)].
- Kon T., Oyama T., Shimo-Kon R. et al. The 2.8 Å crystal structure of the dynein motor domain. *Nature* 2012;484(7394):345–50. DOI: 10.1038/nature10955. PMID: 22398446.
- Schmidt H., Gleave E.S., Carter A.P. Insights into dynein motor domain function from a 3.3-Å crystal structure. *Nat Struct Mol Biol* 2012;19(5):492–7. DOI: 10.1038/nsmb.2272. PMID: 22426545.
- Wirschell M., Hendrickson T., Sale W.S. Keeping an eye on II: II dynein as a model for flagellar dynein assembly and regulation. *Cell Motil Cytoskeleton* 2007;64(8):569–79. DOI: 10.1002/cm.20211. PMID: 17549744.
- Habermacher G., Sale W.S. Regulation of flagellar dynein by phosphorylation of a 138-kD inner arm dynein intermediate chain. *J Cell Biol* 1997;136(1):167–76. PMID: 9008711.
- Tash J.S., Means A.R. Regulation of protein phosphorylation and motility of sperm by cyclic adenosine monophosphate and calcium. *Biol Reprod* 1982;26(4):745–63. PMID: 6282354.
- Bannai H., Yoshimura M., Takahashi K., Shingyoji C. Calcium regulation of microtubule sliding in reactivated sea urchin sperm flagella. *J Cell Sci* 2000;113(Pt 5):831–9. PMID: 10671372.
- Nicastro D., Schwartz C., Pierson J. et al. The molecular architecture of axonemes revealed by cryoelectron tomography. *Science* 2006;313(5789):944–8. DOI: 10.1126/science.1128618. PMID: 16917055.
- Nicastro D., Fu X., Heuser T. et al. Cryoelectron tomography reveals conserved features of doublet microtubules in flagella. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(42):E845–53. DOI: 10.1073/pnas.1106178108. PMID: 21930914.
- Baccetti B., Afzelius B.A. The biology of the sperm cell. *Monogr Dev Biol* 1976;(10):1–254. PMID: 1107820.
- Guichard P., Hachet V., Majubu N. et al. Native architecture of the centriole proximal region reveals features underlying its 9-fold radial symmetry. *Curr Biol* 2013;23(17):1620–8. DOI: 10.1016/j.cub.2013.06.061. PMID: 23932403.
- Stephens R.E., Oleszko-Szuts S., Linck R.W. Retention of ciliary ninefold structure after removal of microtubules. *J Cell Sci* 1989;92(Pt 3):391–402. PMID: 2592445.
- Fawcett D.W. *The cell*. Philadelphia. 2nd edn. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1981. 855 p.
- Linck R.W., Chemes H., Albertini D.F. The axoneme: the propulsive engine of spermatozoa and cilia and associated ciliopathies leading to infertility. *J Assist Reprod Genet* 2016;33(2):141–56. DOI: 10.1007/s10815-016-0652-1. PMID: 26825807.
- Mohri H. Amino-acid composition of “tubulin” constituting microtubules of sperm flagella. *Nature* 1968;217(5133):1053–4. PMID: 4296139.
- Linck R.W., Amos L.A., Amos W.B. Localization of tektin filaments in microtubules of sea urchin sperm flagella by immunoelectron microscopy. *J Cell Biol* 1985;100(1):126–35. PMID: 3880749.
- Norrander J.M., Perrone C.A., Amos L.A., Linck R.W. Structural comparison of tektins and evidence for their determination of complex spacings in flagellar microtubules. *J Mol Biol* 1996;257(2):385–97. DOI: 10.1006/jmbi.1996.0170. PMID: 8609631.
- Linck R., Fu X., Lin J. et al. Insights into the structure and function of ciliary and flagellar doublet microtubules: tektins, Ca²⁺-binding proteins, and stable protofilaments. *J Biol Chem* 2014;289(25):17427–44. PMID: 24794867. DOI: 10.1074/jbc.M114.568949.
- Tanaka H., Iguchi N., Toyama Y. et al. Mice deficient in the axonemal protein Tektin-t exhibit male infertility and immotile-cilium syndrome due to impaired inner arm dynein function. *Mol Cell Biol* 2004;24(18):7958–64. DOI: 10.1128/MCB.24.18.7958-7964.2004. PMID: 15340058.
- Paturle-Lafanechère L., Manier M., Trigault N. et al. Accumulation of delta 2-tubulin, a major tubulin variant that cannot be tyrosinated, in neuronal tissues and in stable microtubule assemblies. *J Cell Sci* 1994;107(Pt 6):1529–43. PMID: 7962195.
- Paturle-Lafanechère L., Eddé B., Denoulet P. et al. Characterization of a major brain tubulin variant which cannot be tyrosinated. *Biochemistry* 1991;30(43):10523–8. PMID: 1931974.
- Mary J., Redeker V., Le Caer J.P. et al. Posttranslational modifications in the C-terminal tail of axonemal tubulin from sea urchin sperm. *J Biol Chem* 1996;271(17):9928–33. PMID: 8626629.
- Eddé B., Rossier J., Le Caer J.P. et al. A combination of posttranslational modifications is responsible for the production of neuronal alpha-tubulin heterogeneity. *J Cell Biochem* 1991;46(2):134–42. DOI: 10.1002/jcb.240460207. PMID: 1680872.
- Eddé B., Rossier J., Le Caer J.P. et al. Polyglutamylated alpha-tubulin can enter the tyrosination/detyrosination cycle. *Biochemistry* 1992;31(2):403–10. PMID: 1370628.
- Alexander J.E., Hunt D.F., Lee M.K. et al. Characterization of posttranslational modifications in neuron-specific class III beta-tubulin by mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(11):4685–9. PMID: 2052551.
- Audebert S., Koulakoff A., Berwald-Netter Y. et al. Developmental regulation of polyglutamylated alpha- and beta-tubulin in mouse brain neurons. *J Cell Sci* 1994;107(Pt 8):2313–22. PMID: 7527057.
- Kreitzer G., Liao G., Gundersen G.G. Detyrosination of tubulin regulates the interaction of intermediate filaments with microtubules *in vivo* via a kinesin-dependent mechanism. *Mol Biol Cell* 1999;10(4):1105–18. DOI: 10.1091/mbc.10.4.1105. PMID: 10198060.
- Bré M.H., Redeker V., Quibell M. et al. Axonemal tubulin polyglycylation probed with two monoclonal antibodies: widespread evolutionary distribution, appearance during spermatozoan maturation and possible function in motility. *J Cell Sci* 1996;109(Pt 4):727–38. PMID: 8718664.
- Gibbons I.R., Rowe A.J. Dynein: a protein with adenosine triphosphatase activity from cilia. *Science* 1965;149(3682):424–6. DOI: 10.1126/science.149.3682.424. PMID: 17809406.
- Cole D.G. The intraflagellar transport machinery of *Chlamydomonas reinhardtii*. *Traffic* 2003;4(7):435–42. PMID: 12795688.

36. Neuwald A.F., Aravind L., Spouge J.L., Koonin E.V. AAA+: a class of chaperone-like ATPases associated with the assembly, operation, and disassembly of protein complexes. *Genome Res* 1999;9(1):27–43. PMID: 9927482.
37. Gee M.A., Heuser J.E., Vallee R.B. An extended microtubule-binding structure within the dynein motor domain. *Nature* 1997;390(6660):636–9. DOI: 10.1038/37663. PMID: 9403697.
38. Imamura K., Kon T., Ohkura R., Sutoh K. The coordination of cyclic microtubule association/dissociation and tail swing of cytoplasmic dynein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(41):16134–9. DOI: 10.1073/pnas.0702370104. PMID: 17911268.
39. Summers K., Gibbons I.R. Adenosine triphosphate-induced sliding of tubules in trypsin-treated flagella of sea-urchin sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68(12):3092–6. PMID: 5289252.
40. Brokaw C.J. Bend propagation by a sliding filament model for flagella. *J Exp Biol* 1971;55(2):289–304. PMID: 5114025.
41. Brokaw C.J. Flagellar movement: a sliding filament model. *Science* 1972;178(4060):455–62. PMID: 4673044.
42. Brokaw C.J. Computer simulation of flagellar movement. I. Demonstration of stable bend propagation and bend initiation by the sliding filament model. *Biophys J* 1972;12(5):564–86. DOI: 10.1016/S0006-3495(72)86104-6. PMID: 5030565.
43. Dymek E.E., Smith E.F. A conserved CaM- and radial spoke associated complex mediates regulation of flagellar dynein activity. *J Cell Biol* 2007;179(3):515–26. DOI: 10.1083/jcb.200703107. PMID: 17967944.
44. Smith E.F., Yang P. The radial spokes and central apparatus: mechano-chemical transducers that regulate flagellar motility. *Cell Motil Cytoskeleton* 2004;57(1):8–17. DOI: 10.1002/cm.10155. PMID: 14648553.
45. Afzelius B.A. Electron microscopy of the sperm tail. Results obtained with a new fixative. *J Biophys Biochem Cytol* 1959;5(2):269–78. PMID: 13654448.
46. Satir P. Switching mechanisms in the control of ciliary motility. In: *Modern cell biology*. Vol. 4. Ed. by B. Satir. New York: Alan R. Liss, 1985. Pp. 1–46.
47. Satir P., Matsuoka T. Splitting the ciliary axoneme: implications for a “switch-point” model of dynein arm activity in ciliary motion. *Cell Motil Cytoskeleton* 1989;14(3):345–58. DOI: 10.1002/cm.970140305. PMID: 2531043.
48. Brokaw C.J. Movement and nucleoside polyphosphatase activity of isolated flagella from *Polytoma uvella*. *Exp Cell Res* 1961;22:151–62.
49. Cibert C. Are local adjustments of the relative spatial frequencies of the dynein arms and the beta-tubulin monomers involved in the regulation of the 9 + 2 axoneme. *J Theor Biol* 2008;253(1):74–89. DOI: 10.1016/j.jtbi.2008.01.029. PMID: 18405921.
50. Lindemann C.B. A geometric clutch hypothesis to explain oscillations of the axoneme of cilia and flagella. *J Theor Biol* 1994;168(2):175–89. DOI: 10.1006/jtbi.1994.1097.
51. Gibbons B.H., Gibbons I.R. The effect of partial extraction of dynein arms on the movement of reactivated sea-urchin sperm. *J Cell Sci* 1973;13(2):337–57. PMID: 4760590.
52. Warner F.D., Mitchell D.R. Structural conformation of ciliary dynein arms and the generation of sliding forces in *Tetrahymena* cilia. *J Cell Biol* 1978;76(2):261–77. PMID: 10605437.
53. Lindemann C.B., Rikmenspoel R. Sperm flagella: autonomous oscillations of the contractile system. *Science* 1972;175(4019):337–8. PMID: 4332629.
54. Lindemann C.B. Testing the geometric clutch hypothesis. *Biol Cell* 2004;96(9):681–90. DOI: 10.1016/j.biocel.2004.08.001. PMID: 15567522.
55. Warner F.D., Satir P. The structural basis of ciliary bend formation. Radial spoke positional changes accompanying microtubule sliding. *J Cell Biol* 1974;63(1):35–63. PMID: 4424314.
56. Cibert C. Entropy and information in flagellar axoneme cybernetics: a radial spokes integrative function. *Cell Motil Cytoskeleton* 2003;54(4):296–316. DOI: 10.1002/cm.10100. PMID: 12601692.
57. Witman G.B., Plummer J., Sander G. *Chlamydomonas* flagellar mutants lacking radial spokes and central tubules. Structure, composition, and function of specific axonemal components. *J Cell Biol* 1978;76(3):729–47.
58. Nonaka S., Tanaka Y., Okada Y. et al. Randomization of left-right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of extraembryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein. *Cell* 1998;95(6):829–37. PMID: 9865700.
59. Marszalek J.R., Rui-Lozano P., Roberts E. et al. Situs inversus and embryonic ciliary morphogenesis defects in mouse mutants lacking the KIF3A subunit of kinesin-II. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(9):5043–8. PMID: 10220415.
60. Nakano I., Kobayashi T., Yoshimura M., Shingyoji C. Central-pair-linked regulation of microtubule sliding by calcium in flagellar axonemes. *J Cell Sci* 2003;116(Pt 8):1627–36. PMID: 12640046.
61. Huang B., Ramanis Z., Luck D.J. Suppressor mutations in *Chlamydomonas* reveal a regulatory mechanism for flagellar function. *Cell* 1982;28(1):115–24. PMID: 6461414.
62. Porter M.E., Knott J.A., Gardner L.C. et al. Mutations in the SUP-PF-1 locus of *Chlamydomonas reinhardtii* identify a regulatory domain in the beta-dynein heavy chain. *J Cell Biol* 1994;126(6):1495–507. PMID: 8089181.
63. Piperno G., Mead K., Shestak W. The inner dynein arms I2 interact with a “dynein regulatory complex” in *Chlamydomonas* flagella. *J Cell Biol* 1992;118(6):1455–63. PMID: 1387875.
64. Suarez S.S., Varosi S.M., Dai X. Intracellular calcium increases with hyperactivation in intact, moving hamster sperm and oscillates with the flagellar beat cycle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(10):4660–4. PMID: 8506314.
65. Naito Y., Kaneko H. Reactivated triton-extracted models of *Paramecium*: modification of ciliary movement by calcium ions. *Science* 1972;176(4034):523–4. PMID: 5032354.
66. Brokaw C.J. Calcium-induced asymmetrical beating of triton-demembrated sea urchin sperm flagella. *J Cell Biol* 1979;82:401–11. PMID: 479307.
67. Gibbons B.H., Gibbons I.R. Calcium-induced quiescence in reactivated sea urchin sperm. *J Cell Biol* 1980;84(1):13–27. PMID: 7350165.
68. Wakabayashi K., Yagi T., Kamiya R. Ca²⁺-dependent waveform conversion in the flagellar axoneme of *Chlamydomonas* mutants lacking the central-pair/radial spoke system. *Cell Motil Cytoskeleton* 1997;38(1):22–8. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0169(1997)38:1<22::AID-CM3>3.0.CO;2-J. PMID: 9295138.
69. Yang P., Diener D.R., Rosenbaum J.L., Sale W.S. Localization of calmodulin and dynein light chain LC8 in flagellar radial spokes. *J Cell Biol* 2001;153(6):1315–26. PMID: 11402073.
70. Salisbury J.L., Floyd G.L. Calcium-induced contraction of the rhizoplast of a quadriflagellate green alga. *Science* 1978;202(4371):975–7. DOI: 10.1126/science.202.4371.975. PMID: 17798796.
71. Salisbury J.L. Contractile flagellar roots: the role of calcium. *J Submicrosc Cytol* 1983;15:105–10.
72. Okamura N., Tajima Y., Soejima A. et al. Sodium bicarbonate in seminal plasma stimulates the motility of mammalian spermatozoa through direct activation of adenylate cyclase. *J Biol Chem* 1985;260(17):9699–705. PMID: 2991260.
73. Agarwal A., Saleh R.A., Bedaiwy M.A. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril* 2003;79(4):829–43. PMID: 12749418.
74. Ford W.C. Regulation of sperm function by reactive oxygen species. *Hum Reprod Update* 2004;10(5):387–99. DOI: 10.1093/humupd/dmh034. PMID: 15218008.
75. Brokaw C.J., Luck D.J., Huang B. Analysis of the movement of *Chlamydomonas* flagella: the function

- of the radial-spoke system is revealed by comparison of wild-type and mutant flagella. *J Cell Biol* 1982;92(3):722–32. PMID: 7085755.
76. Okada Y., Nonaka S., Tanaka Y. et al. Abnormal nodal flow precedes situs inversus in iv and inv mice. *Mol Cell* 1999;4(4):459–68. PMID: 10549278.
 77. Hamasaki T., Barkalow K., Richmond J., Satir P. cAMP-stimulated phosphorylation of an axonemal polypeptide that copurifies with the 22S dynein arm regulates microtubule translocation velocity and swimming speed in *Paramecium*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(18):7918–22. PMID: 1654550.
 78. Kotani N., Sakakibara H., Burgess S.A. et al. Mechanical properties of inner-arm dynein-F (dynein I1) studied with in vitro motility assays. *Biophys J* 2007;93(3):886–94. DOI: 10.1529/biophysj.106.101964. PMID: 17496036.
 79. Smith E.F. Hydin seek: finding a function in ciliary motility. *J Cell Biol* 2007;176(4):403–4. DOI: 10.1083/jcb.200701113. PMID: 17296793.
 80. Wirschell M., Zhao F., Yang C. et al. Building a radial spoke: flagellar radial spoke protein 3 (RSP3) is a dimer. *Cell Motil Cytoskeleton* 2008;65(3):238–48. DOI: 10.1002/cm.20257. PMID: 18157907.
 81. Heuser T., Raytchev M., Krell J. et al. The dynein regulatory complex is the nexin link and a major regulatory node in cilia and flagella. *J Cell Biol* 2009;187(6):921–33. DOI: 10.1083/jcb.200908067. PMID: 20008568.
 82. Darszon A., Beltrán C., Felix R. et al. Ion transport in sperm signaling. *Dev Biol* 2001;240(1):1–14. DOI: 10.1006/dbio.2001.0387. PMID: 11784043.
 83. Steegborn C. Structure, mechanism, and regulation of soluble adenylyl cyclases—similarities and differences to transmembrane adenylyl cyclases. *Biochim Biophys. Acta* 2014;1842(12 Pt B):2535–47. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.08.012. PMID: 25193033.
 84. Sunahara R.K., Taussig R. Isoforms of mammalian adenylyl cyclase: multiplicities of signaling. *Mol Interv* 2002;2(3):168–84. DOI: 10.1124/mi.2.3.168. PMID: 14993377.
 85. Hess K.C., Jones B.H., Marquez B. et al. The “soluble” adenylyl cyclase in sperm mediates multiple signaling events required for fertilization. *Dev Cell* 2005;9(2):249–59. DOI: 10.1016/j.devcel.2005.06.007. PMID: 16054031.
 86. Xie F., Garcia M.A., Carlson A.E. et al. Soluble adenylyl cyclase (sAC) is indispensable for sperm function and fertilization. *Dev Biol* 2006;296(2):353–62. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.05.038. PMID: 16842770.
 87. King S.M., Witman G.B. Multiple sites of phosphorylation within the alpha heavy chain of *Chlamydomonas* outer arm dynein. *J Biol Chem* 1994;269(7):5452–7. PMID: 7508939.
 88. Yang P., Sale W.S. Casein kinase I is anchored on axonemal doublet microtubules and regulates flagellar dynein phosphorylation and activity. *J Biol Chem* 2000;275(25):18905–12. DOI: 10.1074/jbc.M002134200. PMID: 10858448.
 89. Gokhale A., Wirschell M., Sale W.S. Regulation of dynein-driven microtubule sliding by the axonemal protein kinase CK1 in *Chlamydomonas* flagella. *J Cell Biol* 2009;186(6):817–24.
 90. Wargo M.J., Smith E.F. Asymmetry of the central apparatus defines the location of active microtubule sliding in *Chlamydomonas* flagella. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(1):137–42.
 91. Tash J.S., Means A.R. Cyclic adenosine 3',5' monophosphate, calcium and protein phosphorylation in flagellar motility. *Biol Reprod* 1983;28(1):75–104.

Вклад авторов

С.А. Руднева: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;

В.Б. Черных: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

S.A. Rudneva: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

V.B. Chernykh: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Руднева / S.A. Rudneva: <https://orcid.org/0000-0002-1574-8527>

В.Б. Черных / V.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Роль методов хирургического получения сперматозоидов у пациентов с азооспермией в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы)

С.И. Гамидов^{1,2}, А.Ю. Попова^{1,2}, Н.Г. Гасанов¹, Р.И. Овчинников¹, Н.П. Наумов¹, Т.В. Шатылко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Натиг Гасан оглы Гасанов natiqhasan@gmail.com

Обзор посвящен сравнению способов хирургического получения сперматозоидов: чрескожной и микрохирургической аспирации из придатка яичка, чрескожной аспирации и экстракции из яичка, в том числе микродиссекционной и мультифокальной. Эти методы позволяют мужчинам с азооспермией стать биологическими отцами благодаря использованию гамет, полученных из яичка или его придатка, в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий. После лабораторной обработки материала сперматозоиды можно использовать для интрацитоплазматической инъекции и/или криоконсервации. В статье описаны история развития и технические нюансы этих хирургических вмешательств, выполнен анализ их преимуществ, недостатков и имеющихся ограничений. Упомянуты существующие лабораторные методы, применяемые для обработки полученных хирургическим путем сперматозоидов. Обсуждаются перспективы дальнейшего развития техники биопсии яичек, направленного на увеличение частоты обнаружения сперматозоидов.

Ключевые слова: азооспермия, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, сперматозоиды, экстракция, аспирация

Для цитирования: Гамидов С.И., Попова А.Ю., Гасанов Н.Г. и др. Роль методов хирургического получения сперматозоидов у пациентов с азооспермией в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2018;19(3):27–34.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-3-27-34

The role of surgical sperm retrieval techniques in patients with azoospermia in assisted reproductive technology programs (literature review)

S.I. Gamidov^{1,2}, A.Yu. Popova^{1,2}, N.G. Gasanov¹, R.I. Ovchinnikov¹, N.P. Naumov¹, T.V. Shatylo¹

¹V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 4, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia

This literature review is dedicated to surgical sperm retrieval techniques, such as percutaneous and microsurgical epididymal sperm aspiration, testicular sperm aspiration, testicular sperm extraction (standard, microdissection, multifocal). Those methods allow men with azoospermia to achieve biological parenthood, because gametes retrieved from testis or epididymis are usable for assisted reproduction. After laboratory processing of surgical specimen the sperm may be used for intracytoplasmic injection and/or cryopreservation. In this article we discuss historical and technical aspects of such procedures and provide critical analysis of their advantages, disadvantages and limitations. Existing laboratory techniques for processing of surgically retrieved sperm are mentioned. We discuss possible future directions for development of testicular biopsy technique aimed at improving sperm retrieval outcomes.

Key words: azoospermia, infertility, assisted reproduction, spermatozoa, extraction, aspiration

For citation: Gamidov S.I., Popova A.Yu., Gasanov N.G. et al. The role of surgical sperm retrieval techniques in patients with azoospermia in assisted reproductive technology programs (literature review). Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(3):27–34.

Введение

Азооспермия (полное отсутствие сперматозоидов в эякуляте) считается самым серьезным проявлением мужского бесплодия, поскольку подразумевает абсолютную невозможность естественного зачатия. Она встречается у 1 % мужчин в общей популяции и у 10–15 % бесплодных мужчин [1, 2].

Первая попытка добиться оплодотворения с использованием биопсийного материала от мужчины с обструктивной азооспермией (ОА) была предпринята в 1985 г.: в процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) были применены эпидидимальные сперматозоиды [3, 4]. Однако эта тактика не стала популярной из-за низкой частоты наступления беременности и была забыта до внедрения в практику интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) в 1993 г. [5, 6]. ICSI стала революционной технологией, позволившей мужчинам, ранее считавшимся стерильными, обрести надежду на биологическое отцовство. Первые сообщения о беременностях после ICSI с использованием тестикулярных сперматозоидов, полученных от мужчин с ОА, появились в 1993 г., и эти результаты стали во многом неожиданными, так как оказалось, что можно добиться фертилизации, минуя финальное созревание гамет в придатке яичка [7–9].

Данные об успешном проведении открытой биопсии яичка с последующей экстракцией сперматозоидов (testicular sperm extraction, TESE) у мужчин с необструктивной азооспермией (НОА), которое обеспечило наступление беременности, были опубликованы в 1995 г. [10, 11]. Тем не менее у мужчин с НОА сперматогенез нарушен существенно, из-за чего TESE оказывается неэффективной примерно в 60 % случаев [12–15]. В связи с этим дальнейшее развитие методов биопсии было так или иначе направлено на повышение вероятности обнаружения сперматозоидов. Так как при НОА часто сохранен только очаговый сперматогенез, была предложена мультифокальная TESE, которая действительно более результативна [10, 16, 17]. Однако агрессивная мультифокальная TESE может привести к потере значительного количества тестикулярной ткани и нарушить кровообращение в яичке, что в конце концов способно вызвать тестикулярную атрофию [18, 19]. В качестве малоинвазивного варианта процедуры ее сторонники предложили метод чрескожной аспирации сперматозоидов из яичка (testicular sperm aspiration, TESA) [20]. В 1999 г. была описана микродиссекционная TESE (microTESE), характеризующаяся высокой частотой получения сперматозоидов и низкой частотой осложнений благодаря возможности микроскопической идентификации регионов тестикулярной паренхимы с активным сперматогенезом [21]. Во многих исследованиях показано, что результаты microTESE лучше, чем результаты стандартной или мультифокальной

TESE [22–24]. Тем не менее при НОА даже microTESE эффективна лишь в 30–60 % случаев [22, 23, 25–27]. Возможность выполнения microTESE ограничивают необходимость оборудованной операционной и высококвалифицированных специалистов, а также большая длительность данного вмешательства [24, 25]. Следовательно, даже эта процедура требует дальнейшего совершенствования.

Обследование пациентов перед процедурой хирургического получения сперматозоидов

Выбор метода получения сперматозоидов зависит преимущественно от типа азооспермии (ОА или НОА). Перед операцией необходимо собрать клинический анамнез, провести физикальный осмотр, лабораторные анализы (в частности, определить уровень тестостерона, фолликулостимулирующего гормона, ингибина В) и генетическое исследование. Полученные при этом сведения позволяют примерно в 90 % случаев правильно определить тип азооспермии [28].

При ОА сперматогенез сохранен, но механическое препятствие между придатком и семявыбрасывающим протоком мешает попаданию сперматозоидов в эякулят. Приобретенная ОА может быть последствием вазэктомии, инфекционно-воспалительных заболеваний, хирургических вмешательств в пахово-мошоночной области или травм. Причинами врожденной ОА становятся отсутствие семявыносящего протока (ОСП), муковисцидоз, кисты предстательной железы или семявыбрасывающих протоков, синдром Янга. НОА может развиваться в результате интенсивного воздействия на яичко практически любого повреждающего фактора, к которым относятся интоксикация, прием лекарственных препаратов, наличие варикоцеле, травмы, облучение и др. Часто НОА связана с генетическими аномалиями и эндокринным дисбалансом [28].

Мужчины с ОА обычно имеют яички нормального размера и нормальный гормональный профиль. Иногда удается зафиксировать увеличение размеров придатков яичек или семенных пузырьков либо обнаружить кисту предстательной железы при пальпации или ультразвуковом исследовании. Малый объем (<1,5 мл), кислая реакция (pH <7,0) эякулята, сниженная концентрация фруктозы в эякуляте и утолщение придатков яичек в совокупности являются практически патогномичным симптомокомплексом ОА.

Примерно 2/3 мужчин с ОА и ОСП имеют мутации гена муковисцидоза (*CFTR*). Важно понимать, что данные мутации многообразны, а рутинные методы их выявления — несовершенны, поэтому при наличии двустороннего ОСП даже отрицательный результат генетического исследования не должен привести к исключению носительства гена муковисцидоза. Женщине тоже следует предложить обследоваться на наличие мутаций гена *CFTR* перед ICSI, так как около

4 % женщин в общей популяции являются их носителями. Если *CFTR*-мутация выявляется и у мужчины, и у женщины, риск манифестации клинически выраженного муковисцидоза у потомства возрастает во много раз, о чем следует предупредить пару в ходе консультации с участием медицинского генетика [29]. У мужчин с идиопатической обструкцией или клинической триадой Янга (хронический синусит, бронхоэктазы, ОА) риск наличия *CFTR*-мутации тоже может быть повышен.

У мужчин с нормальным размером яичек, уровнем фолликулостимулирующего гормона и объемом эякулята бывает трудно определить тип азооспермии [29]. В таких случаях окончательный диагноз ставят после тестикулярной биопсии. В ходе гистологического исследования биоптата при ОА будет выявлен нормальный сперматогенез, а при НОА — гипосперматогенез, арест созревания или синдром наличия только клеток Сертоли.

Выполнение биопсии яичка только с диагностической целью недопустимо. Эту процедуру следует назначить тогда, когда есть условия для осуществления ICSI или криоконсервации сперматозоидов в случае их обнаружения. Отрицательный результат биопсии не является абсолютным предиктором отсутствия сперматогенеза, так как при НОА его очаги могут быть распределены в яичках неравномерно [28].

У мужчин с НОА проводят кариотипирование и тест на наличие микроделений Y-хромосомы. Аномалии кариотипа обнаруживают у 10–15 % мужчин с НОА, и у 2/3 из них диагностируют синдром Клайнфельтера [30]. Мутации локуса *AZF* Y-хромосомы встречаются у 7–15 % мужчин с НОА. Если микроделения ограничены регионом *AZF*c, в яичке могут быть обнаружены жизнеспособные сперматозоиды. Однако если микроделения есть в регионах *AZF*a и *AZF*b, шанс получения сперматозоидов практически равен нулю [31, 32].

Чрескожная аспирация сперматозоидов из придатка яичка (percutaneous epididymal sperm aspiration, PESA)

Эту процедуру впервые описали в 1994 г. I. Craft и P. Shrivastav [33]. PESA обычно выполняют под местной анестезией или внутривенной седацией.

Для PESA применяют тонкую иглу (26G), соединенную с инсулиновым шприцем. Иглу вводят через кожу мошонки в придаток яичка. По мере продвижения кончика иглы в придатке врач оттягивает поршень, создавая отрицательное давление и добываясь получения прозрачной жидкости. Часто объем жидкости составляет лишь около 0,1 мл, но при ОСП можно получить и 0,3–1,0 мл эпидидимальной плазмы. Жидкость помещают в пробирку с теплой средой для сперматозоидов и доставляют в лабораторию для немедленной микроскопии. Эту процедуру повторяют в разных

участках придатка (от хвоста до головки) до получения необходимого количества сперматозоидов. Если этого сделать не удастся, возможен переход к этапу получения тестикулярных сперматозоидов.

Микрохирургическая аспирация сперматозоидов из придатка яичка (microsurgical epididymal sperm aspiration, MESA)

MESA предложена P.D. Temple-Smith и соавт. еще в 1985 г. [3]. Операцию начинают с выведения яичка через поперечный разрез на мошонке длиной 2–3 см. Оболочку придатка рассекают, с помощью микроскопа обнаруживают расширенные канальцы и рассекают их с помощью микрохирургических ножниц. Выделяющуюся жидкость аспирируют с помощью силиконовой трубки, затупленной иглы или внутривенной канюли, соединенной с инсулиновым шприцем. MESA повторяют в разных участках придатка до тех пор, пока из лаборатории не сообщат, что полученных сперматозоидов достаточно для попыток фертилизации и/или криоконсервации. После неудачной MESA возможен переход к microTESE при условии, что используемый операционный микроскоп способен обеспечить достаточное увеличение.

Чрескожная аспирация сперматозоидов из яичка

Эта методика появилась через 2 года после PESA. A. Lewin и соавт. первыми использовали тонкоигльную TESA для получения сперматозоидов из яичка [34].

Главные преимущества TESA — простота и относительная безопасность. Результат TESA в наименьшей степени зависит от хирургических навыков врача, выполняющего процедуру. Существуют несколько вариантов проведения этой процедуры: с использованием тонкой иглы и с использованием биопсийного пистолета [13, 35–37]. Иглу обычно вводят в переднемедиальную или переднелатеральную поверхность верхнего полюса яичка под острым углом по направлению к нижнему полюсу. При таком способе риск повреждения крупных ветвей яичковой артерии, проходящих под белочной оболочкой, минимален. Врач оттягивает поршень, совершая возвратно-поступательные движения иглой для разрушения семенных канальцев. Так же как и при PESA, полученный материал смешивают со средой и доставляют в лабораторию.

Известно, что применение иглы калибра меньше 21G позволяет выполнить процедуру без анестезии. Однако B. Rosenlund и соавт. сообщили, что результативность процедуры при использовании иглы 21G существенно ниже, чем при применении более толстой иглы (19G) (11 % против 62 %) [15].

Частота успешного получения сперматозоидов при TESA гораздо меньше, чем при TESE [13, 15, 38]. Вследствие этого могут потребоваться повторные пункции. Как указано выше, основными преимуществами

TESA считаются простота и низкая травматичность. Повторные процедуры TESA могут терять эти преимущества, так как каждая из них выполняется фактически вслепую. Важно учитывать, что при TESA, в отличие от открытого хирургического вмешательства, врач не имеет возможности прямо контролировать риск кровотечения и немедленно восстановить целостность оболочек яичка. Следовательно, TESA проигрывает TESE и microTESE во многих аспектах, хотя она выполняется даже андрологами без серьезного хирургического опыта [39].

Открытая биопсия яичка с последующей экстракцией сперматозоидов

Тестикулярные сперматозоиды изначально рассматривались как альтернатива эпидидимальным сперматозоидам (полученным при PESA или MESA). Однако впоследствии выяснилось, что тестикулярные сперматозоиды могут быть получены у мужчин с НОА и использованы для оплодотворения яйцеклеток; при этом получают жизнеспособные эмбрионы [11, 12, 14]. TESE долго считалась «золотым стандартом» получения сперматозоидов при НОА благодаря большей вероятности успеха и возможности получения материала в объеме, достаточном для гистологического исследования. Однако в метаанализе J.D. Nicoroullous и соавт. сделан вывод, что результаты ICSI (частота оплодотворения, частота клинической беременности, частота рождения живого ребенка) не зависят от источника получения сперматозоидов (яичко или придаток) [40]. Частота получения сперматозоидов при TESE у мужчин с НОА варьирует от 20 до 60 % [41, 42].

Использовать TESE в процедуре ICSI впервые предложили P. Devgoue и соавт. [9]. Для стандартной TESE применяют обычную хирургическую методику без помощи операционного микроскопа, хотя могут использоваться бинокулярные лупы. Эта процедура может выполняться без полного выведения яичка в рану, через небольшой разрез-«окно» длиной около 2 см. Кожа, *fascia dartos* и *tunica vaginalis testis* смещаются ретрактором и *tunica albuginea* рассекается примерно на 1 см. Механическое давление на яичко позволяет получить через этот разрез фрагмент паренхимы, который иссекают и помещают в среду для сперматозоидов.

Для увеличения частоты получения сперматозоидов были разработаны различные модификации TESE, среди которых одна из самых известных — мультифокальная TESE [17, 43, 44]. Эта модификация базируется на том, что при НОА в яичке неравномерно распределены области с минимальным сохранным сперматогенезом. R. Hauser и соавт. определили, что 1 дополнительная TESE повышает вероятность обнаружения сперматозоидов при НОА на 28,6 %, а 3 дополнительных биопсии — на 53,6 % [17]. Они также установили, что вероятность нахождения сперматозоидов

не зависит от конкретного места забора биоптатов, а значит, хорошая результативность мультифокальной TESE обусловлена не столько большим количеством биоптатов, сколько большим количеством мест забора материала. С другой стороны, M. Witt и соавт. сообщили, что максимальная частота получения сперматозоидов в их выборке наблюдалась при взятии биоптатов по средней линии яичка [45]. Таким образом, оптимальное место забора ткани яичка и количество биоптатов остаются предметом обсуждения; требуется больше исследований, чтобы окончательно решить данный вопрос. Однако возрастающая популярность microTESE привела к тому, что это направление несколько потеряло актуальность.

Микродиссекционная открытая биопсия яичка с последующей экстракцией сперматозоидов

Методика microTESE, впервые описанная в 1998 г., постепенно стала наиболее часто применяемым методом получения сперматозоидов у мужчин с НОА [21, 46]. Это более совершенный вариант TESE, при котором используется микрохирургическая техника для обнаружения отдельных семенных канальцев, которые с большей вероятностью содержат сперматозоиды, чем остальные. Автор методики, P. Schlegel, отметил, что мультифокальная биопсия с несколькими инцизиями белочной оболочки может существенно нарушить васкуляризацию яичка [18]. В связи с этим он рекомендовал ограничивать до минимума число инцизий при выполнении мультифокальной TESE, чтобы снизить риск тестикулярной атрофии. MicroTESE, в отличие от мультифокальной TESE, дает возможность визуализировать сосуды при вскрытии белочной оболочки, что минимизирует риск их повреждения.

Для microTESE используют такой же хирургический доступ, как и для MESA. После выведения яичка выполняют крупный срединный разрез *tunica albuginea* в аваскулярной зоне под 6–8-кратным увеличением. Диссекцию паренхимы яичка и поиск участков с нормальными семенными канальцами осуществляют под увеличением в 16–25 раз. С помощью микрохирургических инструментов проводят биопсию тестикулярной ткани из этих участков. Если нормальные канальцы обнаружить не удастся, при биопсии иссекают любые внешне отличные от основной массы. Если все канальцы внешне одинаковы, для биопсии разные участки ткани выбирают произвольно. Тестикулярную ткань помещают в чашки Петри со средой для сперматозоидов, которые отправляют в лабораторию. Рану послойно ушивают [47].

Частоту получения сперматозоидов при microTESE и стандартной TESE сравнивали во многих исследованиях. Неоднократно продемонстрировано, что она выше при microTESE [21–24, 48, 49]. Метаанализ результатов microTESE у 1890 пациентов показал, что ее

эффективность в 1,5 раза выше, чем эффективность стандартной TESE [50]. Это различие более заметно при очаговом сперматогенезе, который можно заподозрить, если при 1-й биопсии гистологическое исследование указало на синдром наличия только клеток Сертоли [42]. Хотя частота получения сперматозоидов при microTESE выше, чем при применении всех остальных методов, ее назначение пока не стало общепринятым при НОА. Основными недостатками microTESE считаются длительность ее выполнения и сложность приобретения навыков, необходимых для данной процедуры, что отражает пологая кривая обучения [25].

Лабораторная обработка полученных хирургическим путем сперматозоидов

Полученные хирургическим путем сперматозоиды обычно имеют не лучшее качество, особенно при НОА, а также после заморозки и оттаивания, поэтому их обработка должна быть очень аккуратной. Перед лабораторией в этом случае стоит цель не только отбора сперматозоидов для ICSI, но и поддержания их оптимальной оплодотворяющей способности. Для этого в образце не должно быть посторонних элементов, таких как эритроциты или микроорганизмы. Необходимо соблюдать технические правила работы с биологическим материалом, в частности контролировать скорость и продолжительность центрифугирования, температурный и световой режим, качество воздуха, реагентов и расходных материалов. Если доступны только неподвижные сперматозоиды, следует отбирать живые с помощью специальных методов [47]. Качество сперматозоидов иногда удается улучшить с помощью стимуляторов, таких как пентоксифиллин [51].

Тестикулярные образцы обрабатывают с помощью механического измельчения или ферментативного воздействия. Цель обработки — разрушение канальцев и высвобождение из них сперматозоидов. После этого сперматозоиды можно использовать для ICSI или криоконсервировать [47].

Перспективы развития методов биопсии яичка

По мере развития методов хирургического получения сперматозоидов предпринимались попытки преодолеть связанные с этим технические трудности. В частности, чтобы повысить результативность TESE, для визуализации очагов сперматогенеза при НОА применяли доплеровскую ультрасонографию. Существует гипотеза, что очаги сперматогенеза при НОА расположены в регионах с обильным кровоснабжением [52]. Опираясь на это предположение, J. Nag-Тоov и соавт. предложили энергетическую доплерографию в качестве метода повышения результативности биопсии яичка [53]. R. Herwig и соавт. применили лазерную доплерометрию для составления карты перфузии яичка и сообщили, что TESE с использованием этой карты

приводит к получению сперматозоидов в большем количестве и лучшего качества [54]. Эти работы указывают на то, что результаты TESE с контролем перфузии являются более предсказуемыми и превосходят результаты стандартной TESE.

Предлагается контролировать процесс microTESE с помощью уже известного урологам метода узкоспектральной эндоскопии (narrow-band imaging), который уже применяется, например, при цистоскопии с целью обнаружения уротелиального рака *in situ*. Этот метод использует свет с длиной волны в диапазоне 390–445 нм, который позволяет визуализировать поверхностно расположенные капилляры, и в диапазоне 530–550 нм, который позволяет увидеть толстые кровеносные сосуды. N. Enatsu и соавт. именно этим методом смогли идентифицировать участки с активным сперматогенезом при диссекции яичек у самцов крыс [55].

Некоторые авторы сообщают об использовании принципиально других оптических систем для хирургического получения сперматозоидов. В частности, R. Ramasamy и соавт. применили вместо стандартного операционного микроскопа мультифотонную микроскопию, чтобы определить стадию сперматогенеза у самцов крыс [56]. При мультифотонной микроскопии импульсы фотонов с большой длиной волны проникают в ткани и вызывают в них возбуждение флуорофоров. Авторы методики предполагают, что интенсивность ответа флуорофоров позволяет определить сохранность сперматогенеза и архитектоники семенных канальцев, благодаря чему возможно выявить участки, вероятность обнаружения живых сперматозоидов в которых максимальна. Эти же авторы сообщили об использовании оптической когерентной томографии. Этот метод работает как «оптическая биопсия» с высоким разрешением на свежееудаленной ткани. R. Ramasamy и соавт. с помощью оптической когерентной томографии смогли обнаружить сохраненные семенные канальцы со сперматозоидами в ткани яичка крысы без контрастирования, фиксации или окраски [57].

Заключение

Среди всех методов получения сперматозоидов у мужчин с НОА наиболее часто успешный результат дает microTESE, которая превосходит стандартную TESE; TESE, в свою очередь, более эффективна, чем TESA. При ОА эффективны методы хирургического получения сперматозоидов из придатка, хотя тестикулярная биопсия тоже может потребоваться при определенном уровне обструкции. Продолжается разработка новых методов биопсии яичка с использованием ультразвука, узкоспектральной эндоскопии, оптической когерентной томографии и мультифотонной микроскопии. Их изучение пока находится на экспериментальном этапе, но они имеют высокий потенциал в обнаружении сперматозоидов у мужчин с НОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Willott G.M. Frequency of azoospermia. *Forensic Sci Int* 1982;20(1):9–10. DOI: 10.1016/0379-0738(82)90099-8. PMID: 7095683.
- Jarow J.P., Espeland M.A., Lipshultz L.I. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989;142(1):62–5. PMID: 2499695.
- Temple-Smith P.D., Southwick G.J., Yates C.A. et al. Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. *J In Vitro Fert and Embryo Transf* 1985;2(3):119–22. DOI: 10.1007/BF01131497. PMID: 4056559.
- Silber S., Ord T., Borrero C. et al. New treatment for infertility due to congenital absence of vas deferens. *Lancet* 1987;2(8563):850–1. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91031-2. PMID: 2889044.
- Palermo G., Joris H., Devroey P., Van Steirteghem A.C. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;340(8810):17–8. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92425-F. PMID: 1351601.
- Van Steirteghem A.C., Nagy Z., Joris H. et al. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1993;8(7):1061–6. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138192. PMID: 8408487.
- Craft I., Bennett V., Nicholson N. Fertilising ability of testicular spermatozoa. *Lancet* 1993;342(8875):864. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92722-6. PMID: 8104288.
- Schoysman R., Vanderzwalmen P., Nijs M. et al. Pregnancy after fertilisation with human testicular spermatozoa. *Lancet* 1993;342(8881):1237. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92217-H. PMID: 7901551.
- Devroey P., Liu J., Nagy Z. et al. Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1994;62(3):639–41. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)56958-1. PMID: 8062963.
- Tournaye H., Camus M., Goossens A. et al. Recent concepts in the management of infertility because of non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995;10 Suppl 1:115–9. DOI: 10.1093/humrep/10.suppl_1.115. PMID: 8592027.
- Devroey P., Liu J., Nagy Z. et al. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995;10(6):1457–60. DOI: 10.1093/humrep/10.6.1457. PMID: 7593514.
- Kahraman S., Özgür S., Alataş C. et al. Fertility with testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermic men. *Hum Reprod* 1996;11(4):756–60. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019249. PMID: 8671323.
- Friedler S., Raziel A., Strassburger D. et al. Testicular sperm retrieval by percutaneous fine needle sperm aspiration compared with testicular sperm extraction by open biopsy in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1997;12(7):1488–93. DOI: 10.1093/humrep/12.7.1488. PMID: 9262283.
- Schlegel P.N., Palermo G.D., Goldstein M. et al. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia. *Urology* 1997;49(3):435–40. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00032-0. PMID: 9123710.
- Rosenlund B., Kvist U., Plöen L. et al. A comparison between open and percutaneous needle biopsies in men with azoospermia. *Hum Reprod* 1998;13(5):1266–71. DOI: 10.1093/humrep/13.5.1266. PMID: 9647558.
- Tournaye H., Liu J., Nagy P.Z. et al. Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1996;11(1):127–32. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019004. PMID: 8671174.
- Hauser R., Botchan A., Amit A. et al. Multiple testicular sampling in non-obstructive azoospermia – is it necessary? *Hum Reprod* 1998;13(11):3081–5. DOI: 10.1093/humrep/13.11.3081. PMID: 9853860.
- Schlegel P.N., Su L.M. Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1997;12(8):1688–92. DOI: 10.1093/humrep/12.8.1688. PMID: 9308794.
- Tash J.A., Schlegel P.N. Histologic effects of testicular sperm extraction on the testicle in men with nonobstructive azoospermia. *Urology* 2001;57(2):334–7. DOI: 10.1016/S0090-4295(00)00901-8. PMID: 11182348.
- Craft I., Tsirigotis M., Courtauld E., Farrer-Brown G. Testicular needle aspiration as an alternative to biopsy for the assessment of spermatogenesis. *Hum Reprod* 1997;12(7):1483–7. DOI: 10.1093/humrep/12.7.1483. PMID: 9262282.
- Schlegel P.N. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999;14(1):131–5. DOI: 10.1093/humrep/14.1.131. PMID: 10374109.
- Okada H., Dobashi M., Yamazaki T. et al. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2002;168(3):1063–7. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64575-2. PMID: 12187223.
- Ramasamy R., Yagan N., Schlegel P.N. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology* 2005;65(6):1190–4. DOI: 10.1016/j.urology.2004.12.059. PMID: 15922422.
- Tsujimura A., Matsumiya K., Miyagawa Y. et al. Conventional multiple or microdissection testicular sperm extraction: a comparative study. *Hum Reprod* 2002;17(11):2924–9. DOI: 10.1093/humrep/17.11.2924. PMID: 12407050.
- Ishikawa T., Nose R., Yamaguchi K. et al. Learning curves of microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2010;94(3):1008–11. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.108. PMID: 19427639.
- Tsujimura A., Matsumiya K., Miyagawa Y. et al. Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2004;172(5 pt 1):1944–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000142885.20116.60. PMID: 15540761.
- Enatsu N., Miyake H., Chiba K. et al. Predictive factors of successful sperm retrieval on microdissection testicular sperm extraction in Japanese men. *Reprod Med Biol* 2015;15(1):29–33. DOI: 10.1007/s12522-015-0212-x. PMID: 29259419.
- Schlegel P.N. Causes of azoospermia and their management. *Reprod Fertil Dev* 2004;16(5):561–72. DOI: 10.1071/RD03087. PMID: 15367371.
- Jarow J., Sigman M., Kolettis P. et al. The management of obstructive azoospermia: AUA best practice statement. *Linthicum (MD): American Urological Association*, 2010.
- De Braekeleer M., Dao T.N. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod* 1991;6(2):245–50. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137315. PMID: 2056021.
- Brandell R.A., Mielnik A., Liotta D. et al. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod* 1998;13(10):2812–5. DOI: 10.1093/humrep/13.10.2812. PMID: 9804236.
- Hopps C.V., Mielnik A., Goldstein M. et al. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod* 2003;18(8):1660–5. DOI: 10.1093/humrep/deg348. PMID: 12871878.
- Craft I., Shrivastav P. Treatment of male infertility. *Lancet* 1994;344(8916):191–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)92792-8. PMID: 7912782.
- Lewin A., Weiss D.B., Friedler S. et al. Delivery following intracytoplasmic injection of mature sperm cells recovered by testicular fine needle aspiration in a case of hypergonadotropic azoospermia due

- to maturation arrest. *Hum Reprod* 1996;11(4):769–71. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019252. PMID: 8671326.
35. Morey A.F., Deshon G.E. Jr, Rozanski T.A., Dresner M.L. Technique of biopsy gun testis needle biopsy. *Urology* 1993;42(3):325–6. DOI: 10.1016/0090-4295(93)90625-K. PMID: 8379035.
 36. Hovatta O., Moilanen J., von Smitten K., Reima I. Testicular needle biopsy, open biopsy, epididymal aspiration and intracytoplasmic sperm injection in obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995;10(10):2595–9. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135752. PMID: 8567777.
 37. Bourne H., Watkins W., Speirs A., Baker H.W. Pregnancies after intracytoplasmic injection of sperm collected by fine needle biopsy of the testis. *Fertil Steril* 1995;64(2):433–6. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)57747-4. PMID: 7615125.
 38. El-Haggar S., Mostafa T., Abdel Nasser T. et al. Fine needle aspiration vs. mTESE in non-obstructive azoospermia. *Int J Androl* 2008;31(6):595–601. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00814.x. PMID: 17822417.
 39. Enatsu N., Chiba K., Fujisawa M. The development of surgical sperm extraction and new challenges to improve the outcome. *Reprod Med Biol* 2015;15(3):137–44. DOI: 10.1007/s12522-015-0228-2. PMID: 29259430.
 40. Nicopoulos J.D., Gillings-Smith C., Almeida P.A. et al. Use of surgical sperm retrieval in azoospermic men: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2004;82(3):691–701. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.02.116. PMID: 15374716.
 41. Donoso P., Tournaye H., Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;13(6):539–49. DOI: 10.1093/humupd/dmm029. PMID: 17895238.
 42. Deruyver Y., Vanderschueren D., Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology* 2014;2(1):20–4. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2013.00148.x. PMID: 24193894.
 43. Gil-Salom M., Romero J., Mínguez Y. et al. Testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection: a chance of fertility in nonobstructive azoospermia. *J Urol* 1998;160(6 Pt 1):2063–7. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)62243-2. PMID: 9817324.
 44. Silber S.J., Nagy Z., Devroey P. et al. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure. *Hum Reprod* 1997;12(11):2422–8. DOI: 10.1093/humrep/12.11.2422. PMID: 9436677.
 45. Witt M., Richard J.R., Smith S.E. et al. The benefit of additional biopsy sites when performing testicular sperm extraction in non obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 1997;1001:S79–80.
 46. Schlegel P., Li S. Microdissection TESE: sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Update* 1998;4(4):439. DOI: 10.1093/humupd/4.4.439. PMID: 9825858.
 47. Esteves S.C., Miyaoka R., Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol* 2011;37(5):570–83. DOI: 10.1590/S1677-55382011000500002. PMID: 22099268.
 48. Ghalayini I.F., Al-Ghazo M.A., Hani O.B. et al. Clinical comparison of conventional testicular sperm extraction and microdissection techniques for non-obstructive azoospermia. *J Clin Med Res* 2011;3(3):124–31. DOI: 10.4021/jocmr542w. PMID: 21811543.
 49. Amer M., Ateyah A., Hany R., Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod* 2000;15(3):653–6. DOI: 10.1093/humrep/15.3.653. PMID: 10686214.
 50. Bernie A.M., Mata D.A., Ramasamy R., Schlegel P.N. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2015;104(5):1099–103. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1136. PMID: 26263080.
 51. Kovacic B., Vlaisavljevic V., Reljic M. Clinical use of pentoxifylline for activation of immotile testicular sperm before ICSI in patients with azoospermia. *J Androl* 2006;27(1):45–52. DOI: 10.2164/jandrol.05079. PMID: 16400077.
 52. Foresta C., Garolla A., Bettella A. et al. Doppler ultrasound of the testis in azoospermic subjects as a parameter of testicular function. *Hum Reprod* 1998;13(11):3090–3. DOI: 10.1093/humrep/13.11.3090. PMID: 9853862.
 53. Har-Toov J., Eytan O., Hauser R. et al. A new power Doppler ultrasound guiding technique for improved testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2004;81(2):430–4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.020. PMID: 14967385.
 54. Herwig R., Tosun K., Schuster A. et al. Tissue perfusion-controlled guided biopsies are essential for the outcome of testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2007;87(5):1071–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.10.010. PMID: 17173898.
 55. Enatsu N., Miyake H., Chiba K., Fujisawa M. Identification of spermatogenically active regions in rat testes by using narrow band imaging system. *Urology* 2015;86(5):929–35. DOI: 10.1016/j.urolgy.2015.08.021. PMID: 26362950.
 56. Ramasamy R., Sterling J., Fisher E.S. et al. Identification of spermatogenesis with multiphoton microscopy: an evaluation in a rodent model. *J Urol* 2011;186(6):2487–92. DOI: 10.1016/j.juro.2011.07.081. PMID: 22019169.
 57. Ramasamy R., Sterling J., Manzoor M. et al. Full field optical coherence tomography can identify spermatogenesis in a rodent sertoli-cell only model. *J Pathol Inform* 2012;3:4. DOI: 10.4103/2153-3539.93401. PMID: 22439124.

Вклад авторов

С.И. Гамидов: разработка дизайна исследования;

А.Ю. Попова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

Н.Г. Гасанов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Р.И. Овчинников: разработка дизайна исследования;

Н.П. Наумов: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа;

Т.В. Шатылко: получение данных для анализа.

Authors' contributions

S.I. Gamidov: developing the research design;

A.Yu. Popova: developing the research design, article writing;

N.G. Gasanov: developing the research design, obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

R.I. Ovchinnikov: developing the research design;

N.P. Naumov: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis;

T.V. Shatyloko: obtaining data for analysis.



ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Г. Гасанов / N.G. Gasanov: <https://orcid.org/0000-0003-4695-9789>

Р.И. Овчинников / R.I. Ovchinnikov: <https://orcid.org/0000-0001-8219-521>

Н.П. Наумов / N.P. Naumov: <https://orcid.org/0000-0003-1854-368X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.



Клинические особенности расстройств половой идентификации и тактика ведения пациентов

Н.Д. Кибрик, М.И. Ягубов

Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России;
Россия, 107076 Москва, ул. Потешная, 3, корп. 10

Контакты: Михаил Ибрагимович Ягубов yagubov@mail.ru

Разграничение различных расстройств половой идентификации (транссексуализма, транссвестизма двойной роли, расстройств половой идентификации у детей, расстройств половой идентификации в детском возрасте транссексуального, трансролевого типа, неуточненного, других расстройств половой идентификации, включая неуточненное) в конкретных случаях может представлять значительные трудности, особенно для детских психиатров и психологов. В лекции описаны особенности клинической картины, порядок проведения медико-социальных мероприятий при транссексуализме, показания и противопоказания к смене паспортного пола и порядок выдачи медицинской организацией документа об изменении пола. Перечислены российские нормативно-правовые документы, регулирующие оказание помощи пациентам с расстройствами половой идентификации. Обсуждаются вопросы реабилитации пациентов, адаптации к новой половой роли и прогноз.

Ключевые слова: расстройство половой идентификации, транссексуализм, транссвестизм двойной роли, расстройство половой идентификации в детском возрасте, смена пола, дифференциальная диагностика, гормональная терапия, хирургическая коррекция, реабилитация, прогноз

Для цитирования: Кибрик Н.Д., Ягубов М.И. Клинические особенности расстройств половой идентификации и тактика ведения пациентов. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(3):35–41.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-3-35-41

Clinical features of gender identity disorders and patient management

N.D. Kibrik, M.I. Yagubov

Psychiatry Moscow Research Institute — branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology,
Ministry of Health of Russia; Build. 10, 3 Poteshnaya St., Moscow 107076, Russia

Differentiation between various gender identity disorders (transsexuality; dual-role transvestism; gender identity disorders in children; gender identity disorders in children of transsexual, trans-role, unspecified type; other gender identity disorders including unspecified) can in some cases be extremely complicated, especially for children's psychiatrists and psychologists. The lecture describes features of the clinical picture, medical and social procedures in cases of transsexualism, indications and contraindications for the change of passport sex, and the procedure for the issue of a document confirming sex reassignment by a medical facility. The Russian legal documents regulating medical help for patients with gender identity disorders are listed. The questions of patient rehabilitation, adaptation to the new role, and prognosis are discussed.

Key words: gender identity disorder, transsexuality, dual-role transvestism, gender identity disorders in children, sex reassignment, differential diagnosis, hormonal therapy, surgical correction, rehabilitation, prognosis

For citation: Kibrik N.D., Yagubov M.I. Clinical features of gender identity disorders and patient management. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2018;19(3):35–41.

Введение

В последнее время широко обсуждается, в особенности в странах Европы и США, так называемая гендерная идеология, в соответствии с которой каждый человек обладает свободой выбора собственного пола. И по мере того как распространяется информация

о возможности смены пола, увеличивается число лиц, желающих изменить пол, что свидетельствует не о росте частоты транссексуализма, а о разнородности состояний, в рамках которых могут возникать такого рода идеи.

Расстройства половой идентификации — это неоднородная группа, в которую в соответствии



с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) входят транссексуализм (F64.0), транссестизм двойной роли (F64.1), расстройство половой идентификации у детей (F64.2), расстройство половой идентификации в детском возрасте транссексуального типа (F64.21), расстройство половой идентификации в детском возрасте трансролевого типа (F64.22), расстройство половой идентификации в детском возрасте неуточненное (F64.29), другие расстройства половой идентификации (F64.8), расстройство половой идентификации неуточненное (F64.9). Из всех перечисленных расстройств имеются данные лишь о распространенности транссексуализма, которая, по данным разных авторов, колеблется от 1:40 000 до 1:100 000 человек. Это расстройство встречается во всех странах, у представителей всех национальностей и народностей. В странах Западной Европы и Америке соотношение частоты мужского и женского транссексуализма оценивается как 8:1, в Германии — 1:2,3, в России — 1:8 [1].

Разграничение указанных состояний в конкретных случаях может представлять значительные трудности. Особенно остро этот вопрос стоит перед детскими психиатрами и психологами. Крайне важно знать, могут ли симптомы гендерной дисфории у детей и подростков прогрессировать и принимать клинические формы. Нужно понимать, как выявить этих детей и подростков и предотвратить развитие расстройств, связанных с психосоциальной и психосексуальной дезадаптацией. Такая дифференциация определенно необходима, так как смена пола может быть показана в одних случаях и не показана и даже вредна и опасна в других. У пациентов с транссексуализмом возникает внутренний конфликт из-за несоответствия между желаемым и реальным полом, что обычно приводит к ощущению постоянного внутреннего напряжения, подавленности, дисфории, а если проблема долго не решается, то и к аффективным нарушениям, вплоть до суицидального поведения. В связи с невозможностью переориентации таких пациентов смена пола может стать для некоторых из них основным вариантом помощи. Однако принятие такого решения требует серьезного обследования и тщательного анализа всех показаний и противопоказаний сначала к смене паспортного пола, а затем и к хирургической коррекции. Недостаточно квалифицированные действия в этом направлении могут привести к врачебным ошибкам и причинить непоправимый вред здоровью пациента.

В настоящее время вопросы, касающиеся половой идентификации, рассматриваются не только в медицинском и социальном аспектах — их обсуждение перешло и в политическую плоскость. Возможность максимального упрощения процедуры смены пола уже давно стала предметом дискуссий в ряде западных стран, в том числе в рамках программы борьбы

за права трансгендеров. Предлагается заменить термин «транссексуализм» термином «гендерное несоответствие», квалифицировать это состояние не как психическое расстройство, а как некую особенность развития (вариант нормы) и в связи с этим исключить данную рубрику из следующего издания МКБ с целью уменьшения стигматизации пациентов. Однако такая депатологизация лиц, желающих сменить пол, может повлечь серьезные последствия, так как не принимается в расчет то, что это состояние нередко может сочетаться с психическими заболеваниями или быть их проявлением, а также заключать в себе явную или скрытую опасность суицида. Следовательно, ясное описание клинических особенностей различных расстройств половой идентификации, принципов и тактики лечебно-реабилитационных мероприятий весьма актуально и своевременно.

Клинические особенности

Транссексуализм — стойкое осознание собственной принадлежности к противоположному полу, желание существовать и быть принятым в качестве лица противоположного пола, сочетающееся с чувством дискомфорта от своего анатомического пола и стремлением пройти гормональное и хирургическое лечение с целью сделать свое тело как можно более соответствующим избранному полу. При этом указанное состояние не должно быть симптомом другого психического заболевания, например шизофрении, или вторичным признаком каких-либо межполовых, генетических или хромосомных аномалий. В процессе дифференциальной диагностики необходимо исключить эндогенные психические заболевания, в клинической картине которых на первое место выходят бредовые идеи сексуального метаморфоза или при которых нарушение полового самосознания выступает как одно из проявлений преморбиды или самого заболевания в детском (патогенетический фактор), пубертатном, постпубертатном и более позднем возрасте (патопластический фактор). Помимо этого, необходимо дифференцировать транссексуализм и другие варианты расстройств половой идентификации, так как смена пола рекомендована лишь пациентам с транссексуализмом.

Дифференциальная диагностика дополнительно затруднена тем, что расстройства половой идентификации возможны также при шизофрении, т. е. одно не исключает другого, однако тщательный анализ динамики психопатологических феноменов обычно позволяет распознать эндогенный процесс. В целом сексуальное содержание бредовых и галлюцинаторных расстройств должно насторожить врача и заставить заподозрить наличие тех расстройств половой идентификации, которые требуют иной врачебной тактики, отличающейся от таковой при транссексуализме.



Необходимо различать редкие случаи истинной коморбидности шизофрении и транссексуализма и половую дисфорию как симптом психоза. Описан вторичный транссексуализм при шизофрении, однако существует и точка зрения, что истинный транссексуализм не связан с психопатологическими нарушениями типа «больших психозов».

Маниакальные или депрессивные состояния также могут сопровождаться высказываниями больных о том, что их психические процессы, ощущения и переживания приобрели особенности, характерные для противоположного пола, появляется и соответствующее поведение (эффеминация). В ремиссии или в состоянии с аффектом другого полюса больной критичен к предыдущим переживаниям и поведению. Описаны случаи, когда синдром половой дисфории протекал по типу обсессивно-компульсивного расстройства в сочетании со стертыми депрессиями.

Необходимо также исключить группу интерсексуальных расстройств — синдром Тернера, синдром Клайнфельтера, врожденную вирилизацию, псевдогермафродитизм, синдром андрогенной нечувствительности.

При **трансвестизме двойной роли** периодическое ношение одежды, характерной для противоположного пола, является частью образа жизни пациента и имеет своей целью получение удовольствия от временного ощущения своей принадлежности к противоположному полу, однако без малейшего желания сменить пол, в том числе хирургическим путем. Переодевание не сопровождается возбуждением, что отличает данное расстройство от фетишистского трансвестизма. Эта категория включает нарушения половой идентификации в подростковом и зрелом возрасте.

Дифференциальная диагностика предполагает исключение эндогенных и экзогенных психических расстройств, в рамках которых наблюдаются явления трансвестизма, и феминизирующего варианта гомосексуализма.

Расстройства половой идентификации у детей включают круг расстройств, впервые появляющихся задолго до пубертатного периода. Они характеризуются постоянной выраженной неудовлетворенностью полом регистрации, что сопровождается настойчивым желанием принадлежать (или убежденностью в принадлежности) к противоположному полу или требованием признать его таковым. Проявления расстройства включают стойкую озабоченность одеждой и/или занятиями, свойственными противоположному полу, и/или отвергание своего собственного пола. Данное расстройство не должно смешиваться с гораздо чаще встречающейся гендерной неконформностью (нежеланием соответствовать общепринятым моделям полоролевого поведения), поэтому для его диагностики недостаточно констатировать мальчишеское поведение у девочек или девичье — у мальчиков, необходимо

выявить глубокое нарушение чувства принадлежности к мужскому или женскому полу. Данный диагноз нельзя устанавливать, если индивидуум достиг пубертатного возраста.

При этом расстройстве пациент может отвергать анатомические структуры, присущие его полу, хотя это наблюдается редко. Характерно, что дети с расстройством половой идентификации отрицают наличие переживаний по этому поводу, хотя и могут быть огорчены конфликтом, возникающим вследствие несоответствия ожиданиям родителей или сверстников, а также насмешками.

Больше известно о таких расстройствах у мальчиков. Типичные проявления — увлеченность мальчиков играми и другими формами деятельности, традиционно считающимися девичьими, предпочтение ими девичьей или женской одежды. Подобное переодевание не вызывает полового возбуждения, в отличие от фетишистского трансвестизма у взрослых. Мальчики могут испытывать сильное желание участвовать в играх и развлечениях девочек, их любимыми игрушками становятся куклы женского пола, а в качестве партнеров своих игр они постоянно выбирают девочек. Откровенно женское поведение может быть менее выраженным в период ранней юности, хотя имеются данные о том, что в юношеском возрасте и позже у мальчиков с данным расстройством в 30–60 % случаев проявляется гомосексуальная ориентация. В то же время транссексуализм во взрослой жизни обнаруживают немногие из них, хотя большинство взрослых транссексуалов сообщают о нарушении половой идентификации в детстве.

У девочек предпочтение поведения, традиционно ассоциирующегося с противоположным полом, проявляется в выборе друзей среди мальчиков, в жадном интересе к спорту, дракам; они не интересуются куклами и женскими ролями в построенных на воображении играх. Девочки подвергаются остракизму в меньшей степени, чем мальчики, хотя тоже могут страдать от насмешек в позднем детстве или в юности. По достижении юношеского возраста большинство из них перестают преувеличенно настойчиво заниматься мужскими видами деятельности и носить мужскую одежду, однако у некоторых сохраняется мужская идентификация, а может проявиться и гомосексуальная ориентация.

Данное расстройство половой идентификации редко сочетается с постоянным отверганием анатомических структур пола. У девочек это может выражаться в периодических утверждениях о том, что у них имеется или вырастет половой член, в отказе мочиться в сидячем положении, в заявлениях о нежелании, чтобы у них выросли молочные железы или начались менструации. Мальчики периодически утверждают, что когда они вырастут, то превратятся в женщину, что

половой член и яички отвратительны и исчезнут и/или что лучше их не иметь.

Другие расстройства половой идентификации диагностируются:

- у детей с устойчивым желанием переодеваться в одежду, предназначенную для противоположного пола, если нет других признаков детских расстройств половой идентификации, перечисленных в рубрике;
- у взрослых, если переодевание в одежду противоположного пола кратковременно и связано со стрессом;
- у взрослых с клиническими признаками транссексуализма, наблюдающимися менее 2 лет;
- у пациентов, которые постоянно одержимы идеей кастрации или ампутации полового члена без желания приобрести сексуальные характеристики другого пола.

Выраженность и стойкость расстройств идентификации при указанных состояниях может быть разной. В наиболее легких случаях субъекты осознают свою принадлежность к истинному полу, но это вызывает у них дискомфорт, не приводящий, однако, к заметной дезадаптации в жизни в целом. В тяжелых случаях дискомфорт по поводу собственного пола столь велик, что вызывает стойкую, тотальную дезадаптацию во всех сферах жизни.

Расстройство половой идентификации неуточненное. В эту рубрику следует относить различные нарушения половой идентификации нетранссексуального типа у взрослых, если постоянный дискомфорт из-за принадлежности к определенному полу отсутствует, однако практически на всех этапах психосексуального развития диагностируются определенные нарушения.

Организация медицинской помощи

В настоящее время в России существует стандарт первичной медико-санитарной помощи при расстройствах половой идентификации в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета), утвержденный приказом Минздрава России № 1221н от 20.12.2012. В нем указано, что первичное обследование пациентов должно проводиться с участием ряда специалистов: психиатра, сексолога, психотерапевта, эндокринолога и медицинского психолога, а также приведен список препаратов для гормональной терапии при транссексуализме.

Однако в этом документе не описаны критерии диагностики, методы обследования и тактика ведения пациентов с нарушениями половой идентификации, а также не регламентировано, какой из перечисленных специалистов должен взять на себя функцию координатора диагностических и терапевтических действий остальных врачей.

Этот пробел в значительной степени восполнен изданием «Транссексуализм (методические рекомендации по смене пола)» Минздрава СССР от 26.09.1991 [2] и приказом Минздрава России № 850н от 23.10.2017 [3], в котором регламентирована работа комиссии по лечебно-реабилитационным мероприятиям и описан порядок выдачи медицинской организацией документа об изменении пола при расстройствах половой идентификации (см. рисунок).

Диагностика

Главным специалистом и координатором других специалистов в процессе диагностики и лечения расстройств половой идентификации должен стать врач-сексолог, который обеспечивает полноту и качество обследования пациента. Обследование должно быть комплексным междисциплинарным. В него входят **сексологическое, психиатрическое, психологическое обследование с привлечением других специалистов** — гинеколога, эндокринолога, уролога и генетика.

Медико-социальные мероприятия

Комплекс медико-социальных мероприятий при транссексуализме состоит из 3 основных этапов.

1. Подготовительный этап включает динамическое наблюдение у сексолога или психиатра в течение 2 и более лет, всестороннее психиатрическое, сексологическое, психологическое, соматическое, инструментальное обследование, дифференциальную диагностику, установление и подтверждение диагноза транссексуализма, необходимые психокоррекционные мероприятия.

2. Этап половой переориентации включает смену гражданского пола (медико-юридический акт, позволяющий лицу исполнять в обществе желаемую половую роль), заместительную терапию половыми гормонами, хирургические вмешательства.

3. Восстановительно-реабилитационный этап включает послеоперационное диспансерное наблюдение, соматическое обследование, поддерживающую психотерапию и социально-психологическую помощь при трудностях адаптации.

Лечебно-реабилитационные мероприятия

Психотерапия может стать необходимой поддержкой для пациента на всех этапах медицинской помощи. Возможно сочетание психотерапии и психофармакотерапии. В Стандартах медицинской помощи транссексуалам, трансгендерам и гендерно неконформным индивидуумам 7-го пересмотра (Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender nonconforming people, 7th version, SOC-7) указано, что проведение психотерапии, направленной на попытки адаптации в своем биологическом поле, неэтично и бесполезно [4]. Однако К. Zucker и соавт.



высказывают сомнения в правильности этой точки зрения, указывая на оптимальность такой тактики в ряде случаев [5]. Возможность проведения психофармакотерапии обусловлена еще тем, что среди лиц, обращающихся за медицинской помощью с целью сменить пол, пациенты с шизофренией и шизотипическим расстройством составляют примерно 32 % [1, 6].

Показания к смене паспортного пола

1. Стойкая полная транссексуальная идентичность, существующая не менее 2 лет: при психологическом исследовании на всех уровнях выявляется преобладание тенденций, свойственных противоположному биологическому полу, психосексуальное развитие завершено, т.е. сформированы объект сексуального влечения и формы активности.

2. Доказанная связь личностной, социальной и сексуальной дезадаптации с полоролевым конфликтом.

3. Установка на смену паспортного пола.

4. Совершеннолетие пациента (достижение 20-летнего возраста).

Противопоказания к смене паспортного пола

1. Наличие наряду с расстройством половой идентификации другого, коморбидного психического расстройства в стадии декомпенсации или обострения, что приводит к личностной, социальной и сексуальной дезадаптации.

2. Отсутствие доказательства связи личностной, социальной и сексуальной дезадаптации с полоролевым конфликтом.

Наличие показаний и противопоказаний к смене паспортного пола определяет комиссия специалистов. В медицинской документации при направлении на комиссию обязательно приводятся нижеперечисленные данные.

1. Обоснование целесообразности перемены имени (гражданского пола). Эта задача носит двоякий характер, поскольку, с одной стороны, базируется на оценке эффективности проведенных ранее психокоррекционных мероприятий, а с другой — на прогнозе успешности грядущей адаптации в новой половой роли, подразумевающей в том числе приспособление к изменившимся социальным условиям, включающим и юридически значимые отношения.

2. Прогноз успешности полноценной адаптации в новой половой роли.

Порядок выдачи документа об изменении пола

В соответствии с приказом Минздрава России № 850н от 23.10.2017 медицинская или иная организация, которая осуществляет медицинскую деятельность на основании лицензии, предусматривающей выполнение работ (услуг) по психиатрии, может выдать гражданину справку об изменении пола

по форме № 087/у (см. рисунок) в целях представления в орган записи актов гражданского состояния для внесения исправления или изменения в запись акта гражданского состояния. Справка выдается по результатам установления половой переориентации, для чего в медицинской организации формируется постоянно действующая врачебная комиссия, в состав которой входят врач-психиатр, врач-сексолог и медицинский психолог. Председателем врачебной комиссии назначается руководитель медицинской организации (или его заместитель, или руководитель структурного подразделения организации), соответствующий квалификационным требованиям по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки» и по специальности «психиатрия» или «сексология» (требования изложены в приказе Минздрава России от 08.10.2015 № 707н).

Направление на установление половой переориентации выдается врачом-психиатром в случае установления диагноза «транссексуализм» и заверяется личной подписью лечащего врача, личной подписью руководителя (или его уполномоченного заместителя) медицинской организации, печатью организации. В направлении указываются следующие сведения:

а) фамилия, имя, отчество (при наличии) пациента, дата его рождения, адрес регистрации по месту жительства (пребывания);

б) код основного диагноза по МКБ;

в) наименование медицинской организации, в которую направляется пациент для установления половой переориентации;

г) фамилия, имя, отчество (при наличии) и должность лечащего врача, контактный телефон, электронный адрес (при наличии).

К направлению прилагается выписка из медицинской документации пациента, заверенная подписью лечащего врача и подписью руководителя (уполномоченного лица) направляющей медицинской организации, содержащая диагноз заболевания (состояния), код диагноза по МКБ-10, сведения о состоянии здоровья пациента, результаты лабораторных, инструментальных и других видов исследований, подтверждающих установленный диагноз.

Для установления половой переориентации пациент представляет в медицинскую организацию:

а) документ, удостоверяющий личность;

б) направление с приложением выписки из медицинской документации.

Врачебная комиссия в течение 30 рабочих дней со дня поступления документов дает оценку половой переориентации и выносит решение о выдаче справки или об отказе, которое оформляется протоколом и подписывается членами врачебной комиссии. В случае отказа в выдаче справки в протоколе указывается обоснование данного решения.

Справка об изменении пола (форма № 087/у), утвержденная приказом Минздрава России № 850н от 23 октября 2017 г.

Document confirming sex reassignment (form No. 087/y) approved by the Order of the Ministry of Health of Russia No. 850n from October 23, 2017

В случае решения о выдаче справки уполномоченный руководителем медицинской организации работник оформляет справку в день вынесения решения. Справка выдается гражданину либо его представителю и действительна в течение 1 года.

При отказе в выдаче справки уполномоченный работник по требованию гражданина или представителя в день обращения выдает выписку из протокола решения врачебной комиссии, заверенную подписью председателя комиссии и печатью медицинской организации.

Опыт жизни в предпочитаемой половой роли

SOC-7 предусматривают такой этап реабилитации транссексуалов, как период жизни в избранной половой роли до принятия решения о гормональной и хирургической коррекции [4]. Пациент должен не только знать о последствиях смены роли в семейной, профессиональной, межличностной, образовательной, экономической и юридической сферах жизни, но и сделать попытку приложить эти знания к реальной жизни.

При принятии решения о начале этого этапа реабилитации врач должен оценить способности пациента: 1) вести полную или частичную трудовую занятость; 2) обучаться; 3) участвовать в общественно полезной деятельности; 4) комбинировать все вышеперечисленное; 5) юридически оформить приобретение нового имени; 6) собрать документацию о данном положении пациента. Рекомендуемая длительность этого периода — не менее 2 лет.

Хотя рекомендации по проведению данного этапа дает психиатр-сексолог, только сам пациент может решить, когда и как его начинать. Известны случаи, когда в процессе прохождения этого этапа больные отказывались от следующих этапов коррекции.

Основная цель гормональной терапии пациентов с транссексуализмом — биологическая и социальная адаптация организма к тому полу, к которому пациенты сами себя относят, т. е. противоположному. Считается, что гормональная терапия улучшает качество жизни и снижает риск возникновения психических нарушений, прежде всего психогенных, а изменение внешнего облика может улучшить отношение окружающих. Однако следует учитывать, что отношения с близкими людьми или коллегами могут измениться и в худшую сторону, может уменьшиться возможность сексуальных контактов и т. п.

Гормональная терапия не является обязательным этапом лечебно-реабилитационной помощи при расстройствах половой идентификации. Вопрос о ее назначении тем пациентам, кто не желает получать опыт реальной жизни в другой половой роли или хирургическую коррекцию, может быть решен только после верификации диагноза.

Хирургическое вмешательство тоже не считается обязательным этапом лечебно-реабилитационной помощи при расстройствах половой идентификации. Показания к хирургической коррекции пола являются чисто медицинской проблемой и должны определяться только после смены паспортного пола. Хирургическую коррекцию не назначают пациентам, не желающим получать опыт реальной жизни в другой половой роли или гормональную коррекцию.

Прогноз

Многие пациенты, хорошо адаптировавшиеся к новой половой роли после смены паспортного пола и проходившие гормональную терапию и психотерапию, ограничивались частичной хирургической коррекцией либо отказывались от ее проведения, при этом у них не развивалось тяжелых форм психогенных расстройств. Сообщения прооперированных транссексуалов об успешной сексуальной жизни, особенно об оргазме, очень редки. Большинство авторов отмечают, что степень личностной и социальной адаптации заметно не меняется после операции и во многом зависит

от качества медицинской помощи, оказанной с момента постановки диагноза транссексуализма. По данным К. Zucker и соавт., около 20 % пациентов не получают большой пользы от смены пола, и даже после

хирургической коррекции у пациентов в течение 10 лет и дольше гораздо чаще выявляются психопатологии и суицидальное поведение, чем у лиц контрольных групп, соотносимых по половозрастным параметрам [5].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Матевосян С.Н., Введенский Г.Е. Половая дисфория: клинко-феноменологические особенности и лечебно-реабилитационные аспекты синдрома «отвергания» пола. М.: МИА, 2012. 400 с. [Matevosyan S.N., Vvedensky G.E. Sexual dysphoria: clinical and phenomenological features and treatment and rehabilitation aspects of the syndrome of "rejection" of sex. Moscow: MIA, 2012. (In Russ.)].
2. Белкин А.И., Карпов А.С. Транссексуализм. Методические рекомендации по смене пола. Утв. 26 августа 1991. Минздрав СССР № 10–11/72. М.: МНИИП МЗ РФ РСФСР, 1991. [Belkin A.I., Karpov A.S. Transsexualism. Guidelines for sex reassignment. Approved on the 26th of August, 1991. Ministry of Healthcare of the USSR No. 10–11/72. Moscow: MNIIP MZ RF RSFSR, 1991. (In Russ.)].
3. Приказ Минздрава России от 23.10.2017 № 850н «Об утверждении формы и порядка выдачи медицинской организацией документа об изменении пола» (Зарегистрирован 19.01.2018 № 49695) [Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation from 23.10.2017 No. 850n "On approval of the form and order of issuing a document confirming sex reassignment by a medical organization" (Registered on 19.01.2018 No. 49695). (In Russ.)].
4. Всемирная профессиональная ассоциация специалистов по здоровью транссексуалов. Стандарты медицинской помощи транссексуалам, трансгендерам и гендерно неконформным индивидуумам. 7-я версия. Доступно по: <https://www.wpath.org/publications/soc>. [The World Professional Association for Transgender Health. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender nonconforming people. 7th version. Available at: <https://www.wpath.org/publications/soc>.].
5. Zucker K.J., Lawrence A.A., Kreukels B.P. Gender dysphoria in adults. *Annu Rev Clin Psychol* 2016;12:217–47. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-021815-093034. PMID: 26788901.
6. Введенский Г.Е., Матевосян С.Н. Методологические проблемы стандартов оказания медицинской помощи лицам с расстройствами половой идентификации. Социальная и клиническая психиатрия 2016;26(3):92–95. [Vvedensky G.E., Matevosyan S.N. Methodological challenges for standards of care for persons with gender identification disorders. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya* = Social and Clinical Psychiatry 2016;26(3):92–5. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.Д. Кибрик: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
М.И. Ягубов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

N.D. Kibrik: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
M.I. Yagubov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Д. Кибрик / N.D. Kibrik: <https://orcid.org/0000-0003-4231-1862>
М.И. Ягубов / M.I. Yagubov: <https://orcid.org/0000-0002-8266-0429>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Воздействие эндокринных дисрапторов на качество эякулята у мужчин

С.В. Чигринцев^{1,2}, Г.В. Брюхин¹

¹Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64;

²ООО «ДНК клиника»; Россия, 454048 Челябинск, ул. Яблочкина, 3

Контакты: Станислав Владимирович Чигринцев chigrinstas@gmail.com

Цель исследования — установить наличие связи между концентрацией эндокринных дисрапторов (бисфенола А, триклозана и 4-нонилфенола) в семенной жидкости и параметрами эякулята, а также уровнем общего тестостерона плазмы крови у мужчин с нормо- и патозооспермией.

Материалы и методы. Исследовали 41 образец семенной жидкости, полученной от мужчин с нормо- и патозооспермией. Определяли концентрацию бисфенола А, триклозана и 4-нонилфенола методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (2010) оценивали параметры эякулята: количество сперматозоидов, их подвижность и морфологию, а также долю сперматозоидов с фрагментированной ДНК. Измеряли уровень общего тестостерона в плазме крови. Результаты были подвергнуты статистической обработке с использованием U-критерия Манна–Уитни и корреляционного анализа. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В 100 % образцов эякулята был выявлен бисфенол А с медианной концентрацией 0,12 нг/мл; в 97,6 % — 4-нонилфенол (0,165 нг/мл), в 85,4 % — триклозан (0,16 нг/мл). Группы сравнения статистически значимо различались по концентрации бисфенола А и триклозана (соответственно $p < 0,001$ и $p = 0,033$), а также по доле сперматозоидов с фрагментированной ДНК ($p = 0,005$). Установлены статистически значимые отрицательные корреляционные связи между концентрацией триклозана и долей сперматозоидов с поступательным движением (категорий А и В) ($p = 0,049$), долей сперматозоидов с нормальной морфологией ($p = 0,004$), положительная связь — с долей сперматозоидов с фрагментированной ДНК ($p < 0,001$), а также отрицательные корреляционные связи между концентрацией бисфенола А и общим количеством сперматозоидов ($p = 0,04$), долей сперматозоидов с поступательным движением (категорий А и В) ($p < 0,001$), долей сперматозоидов с нормальной морфологией ($p = 0,002$), уровнем тестостерона крови ($p = 0,047$). Обнаружено синергическое действие фенольных соединений на качество эякулята.

Заключение. Бисфенол А и триклозан в семенной жидкости имеют отрицательную корреляцию с параметрами эякулята, а бисфенол А, кроме того, — с уровнем общего тестостерона плазмы крови.

Ключевые слова: бесплодие, параметры эякулята, эндокринный дисраптор, бисфенол А, триклозан, 4-нонилфенол, тестостерон

Для цитирования: Чигринцев С.В., Брюхин Г.В. Воздействие эндокринных дисрапторов на качество эякулята у мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(3):42–7.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-3-42-47

Environmental exposure to endocrine disruptors on semen quality of men

S.V. Chigrinets^{1,2}, G.V. Bryuhin¹

¹Department of Histology, Embryology and Cytology of South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia;

²DNK Clinic; 3 Yablochkina St., Chelyabinsk 454048, Russia

The study objective is to investigate the correlations between endocrine disruptors (bisphenol A, triclosan and 4-nonylphenol) exposure, measured on semen and semen quality of men, total testosterone in the plasma.

Materials and methods. We measured semen bisphenol A, triclosan and 4-nonylphenol concentrations of 41 men by gas chromatography/mass spectrometry. According to the World Health Organization guidelines, we divided our patients into 2 groups: normozoospermia and patozoospermia. And furthermore, total plasma testosterone and index DNA fragmentation spermatozoa were determined. The results were statistically processed using the Mann–Whitney U-test and correlation analysis. A p-value less than 0.05 was considered significant.

Results. Bisphenol A was detected in 100 % of semen samples, triclosan — in 85,4 %, 4-nonylphenol — in 97,6 %, with a median concentration of 0.108, 0.17 and 0.165 ng/ml respectively. The groups were different statistically significant for levels of bisphenol A, triclosan and index DNA fragmentation spermatozoa ($p < 0.001$, $p = 0.033$, $p = 0.005$ respectively). We found significant negative correlations between concentration of triclosan and percentage of normal morphology ($p = 0.004$), percentage of progressively motile spermatozoa ($p = 0.049$).

and the positive correlation — between concentration of triclosan and percentage of DNA fragmentation spermatozoa ($p < 0.001$). Also we found significant negative correlations between concentration of bisphenol A and total count ($p = 0.04$), percentage of progressively motile spermatozoa ($p < 0.001$), percentage of normal morphology ($p = 0.002$), levels of total testosterone in plasma ($p = 0.047$). We demonstrated the synergy of investigated endocrine disruptors on semen quality.

Conclusion. Semen bisphenol A and triclosan concentrations have a negative correlation with the parameters of the ejaculate. Environmental levels of bisphenol A negatively correlated with testosterone levels in plasma.

Key words: infertility, ejaculate parameters, endocrine disruptor, bisphenol A, triclosan, 4-nonylphenol, testosterone

For citation: Chigrinets S.V., Bryuhin G.V. Environmental exposure to endocrine disruptors on semen quality of men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018;19(3):42–7.

Введение

Нарушение репродуктивного здоровья мужчин — одна из актуальных проблем медицины во всем мире. Известно, что не менее чем 50 % случаев семейного бесплодия обусловлены мужским фактором. Причиной мужского бесплодия часто становится патозооспермия — нарушение качества эякулята, но бесплодие неизвестной этиологии по-прежнему широко распространено и диагностируется в 30–40 % случаев. Такое бесплодие может быть вызвано действием нескольких факторов, включая эндокринные дисрапторы, активные формы кислорода, генетические и эпигенетические факторы [1]. В настоящее время во всем мире изучается потенциальная роль факторов окружающей среды в развитии идиопатического бесплодия [2].

В 1993 г. в науку был введен термин «эндокринные дисрапторы» (эндокринные дисрегуляторы, гормоноподобные ксенобиотики), к которым были отнесены химические соединения, способные нарушать функцию эндокринной системы [3]. На данный момент роль эндокринных дисрапторов в регуляции деятельности систем жизнеобеспечения остается до конца не изученной.

К наиболее известным эндокринным дисрапторам относятся: диоксины, полихлорированные бифенилы, полибромированные дифениловые эфиры, пластификаторы — фталаты, а также нестойкие фенольные соединения: бисфенол А, триклозан и 4-нонилфенол [2, 4–6].

Бисфенол А, триклозан и 4-нонилфенол широко используются человеком в повседневной жизни и поэтому обнаруживаются в образцах мочи в 100, 93 и 100 % соответственно [7]. Бисфенол А входит в состав полимерных материалов, которые применяются для производства широчайшего круга изделий: детских игрушек, пластиковых контейнеров, упаковки для продуктов питания и напитков, материалов для зубных пломб, деталей для автомобилей и др. [8]. Загрязнение продуктов питания и питьевой воды происходит за счет миграции бисфенола А из материалов упаковки, пластиковых бутылок и внутреннего покрытия консервных банок. Источник триклозана — средства личной гигиены: дезодоранты, зубная паста, крем для бритья,

жидкость для полоскания рта, косметика, мыло для рук, а также бытовые чистящие средства [9, 10]. В организм человека триклозан попадает, главным образом, через кожу и желудочно-кишечный тракт и может быть обнаружен в различных биологических жидкостях и тканях организма [11–14]. 4-Нонилфенол попадает в организм человека через кожу при использовании бытовых чистящих средств, косметики, красок, пестицидов, а также вместе с водой из хлорвиниловых труб [15].

Содержание бисфенола А, триклозана и 4-нонилфенола определяют, главным образом, в моче, крови и материнском молоке [13, 14]. Уровень этих соединений в других тканях организма и их эффекты остаются неизвестными. Так, Т. Geens и соавт. в 2012 г. показали, что бисфенол А, триклозан и 4-нонилфенол неодинаково накапливаются в тканях организма человека, и поэтому мониторинг их концентрации в моче не может отражать их истинного влияния на функции репродуктивных органов [4].

Цель исследования — установить наличие связи между концентрацией эндокринных дисрапторов (бисфенола А, триклозана и 4-нонилфенола) в семенной жидкости и параметрами эякулята, а также уровнем общего тестостерона плазмы крови у мужчин с нормо- и патозооспермией.

Материалы и методы

Исследован 41 образец эякулята мужчин, обратившихся в 2017–2018 гг. в «ДНК клинику» для выполнения спермиологического анализа в связи с бесплодием или невынашиванием беременности в браке, а также с целью планирования беременности или донорства спермы.

Спермиологическое исследование проводили согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [16]. Мужчины были разделены на 2 группы: 18 — с нормозооспермией и 23 — с патозооспермией. Заключение о наличии нормозооспермии или патозооспермии основывалось на критериях, изложенных в рекомендациях ВОЗ (2010) [16]. Анализировали объем эякулята, концентрацию и общее количество сперматозоидов, их морфологию и подвижность.

Олигоспермию диагностировали при объеме эякулята <1,5 мл; астенозооспермию — при доле сперматозоидов с поступательным движением (категорий А и В) в эякуляте <32 %; тератозооспермию — при доле сперматозоидов с нормальной морфологией <4 %; олигозооспермию — при общем числе сперматозоидов в эякуляте <39 млн и/или концентрации сперматозоидов <15 млн/мл.

Пациенты с идиопатической формой бесплодия и патозооспермией составили основную группу, пациенты с нормозооспермией, планирующие беременность в супружеской паре, а также доноры спермы — группу контроля.

Оценивали долю сперматозоидов с фрагментированной ДНК методом анализа дисперсии хроматина в ядрах сперматозоидов (sperm chromatin dispersion) с помощью набора Assist Kit (GoldCyto, Китай) (за норму принимали значение ≤15 %, которое свидетельствовало о низком риске нарушения фертильности).

Содержание эндокринных дисрапторов в семенной жидкости измеряли методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Уровень общего тестостерона плазмы крови определяли с помощью прибора Immulite 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Полученные данные были подвергнуты статистической обработке при помощи программы SPSS Statistics v. 21 (IBM, США). Цифровые данные представлены в виде

медианы (Me) с интерквартильным размахом (Q_1-Q_3). Проводили корреляционный анализ с подсчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для определения статистической значимости различий использовали U-критерий Манна–Уитни. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Группы были сопоставимы по возрасту, длительности периода воздержания, индексу массы тела (ИМТ), особенностям образа жизни (статусу курения и частоте приема алкоголя) (табл. 1). Средний возраст ($M \pm SD$) всех пациентов составил $31,0 \pm 0,5$ года, а средний ИМТ — $25,4 \pm 0,5$ кг/м²; при этом 42 % мужчин имели избыточную массу тела (ИМТ 25–30 кг/м²), 11 % мужчин — ожирение I степени (ИМТ >30 кг/м²). Умеренным считали употребление не более 600 мл пива, или 280 мл вина, или 80 мл крепких спиртных напитков в сутки.

Бисфенол А был обнаружен в 100 % образцов эякулята, триклозан — в 85,4 %, 4-нонилфенол — в 97,6 %. Концентрация бисфенола А составила 0,12 (0,05–0,30) нг/мл, триклозана — 0,16 (0,08–0,23) нг/мл, 4-нонилфенола — 0,170 (0,06–0,40) нг/мл.

У мужчин с патозооспермией в 10 (24 %) случаях диагностирована тератозооспермия, в 6 (15 %) — асте-

Таблица 1. Сравнение групп пациентов с нормо- и патозооспермией по возрасту, индексу массы тела, периоду воздержания, характеристикам образа жизни

Table 1. Comparison of the patient groups with normozoospermia and pathozoospermia by age, body mass index, abstinence duration, lifestyle characteristics

Параметр Parameter		Пациенты с нормозооспермией ($n = 18$) Patients with normozoospermia ($n = 18$)	Пациенты с патозооспермией ($n = 23$) Patients with pathozoospermia ($n = 23$)	Статистическая значимость различий p Statistical significance p
Возраст, Me (Q_1-Q_3), лет Age, Me (Q_1-Q_3), years		32 (29,0–34,0)	31,0 (28,0–33,5)	0,369
Период воздержания, Me (Q_1-Q_3), сут Abstinence duration, Me (Q_1-Q_3), days		3,0 (3,0–4,0)	4,0 (3,0–4,0)	0,078
Индекс массы тела, Me (Q_1-Q_3), кг/м ² Body mass index, Me (Q_1-Q_3), kg/m ²		25,1 (22,3–26,8)	25,5 (24,2–26,8)	0,356
Курение Smoking	Некурящие, абс. (%) Non-smokers, abs. (%)	11 (44,0 %)	14 (56,0 %)	0,901
	Курящие, абс. (%) Smokers, abs. (%)	6 (46,2 %)	7 (53,8 %)	0,901
Алкоголь Alcohol	Злоупотребляющие, абс. (%) Overusing drinkers, abs. (%)	8 (44,4 %)	10 (55,6 %)	1,0
	Употребляющие умеренно, абс. (%) Moderate drinkers, abs. (%)	8 (44,4 %)	10 (55,6 %)	1,0

Таблица 2. Сопоставление групп пациентов с нормо- и патозооспермией по концентрации эндокринных дисрапторов в семенной жидкости, доле сперматозоидов с фрагментированной ДНК и уровню общего тестостерона плазмы крови, Me (Q_1 – Q_3)

Table 2. Comparison of the patient groups with normozoospermia and pathozoospermia by endocrine disruptor levels in the seminal fluid, percentage of sperm with fragmented DNA, and total plasma testosterone level, Me (Q_1 – Q_3)

Параметр Parameter	Пациенты с нормозооспермией ($n = 18$) Patients with normozoospermia ($n = 18$)	Пациенты с патозооспермией ($n = 23$) Patients with pathozoospermia ($n = 23$)	Статистическая значимость различий p Statistical significance p
Бисфенол А, нг/мл Bisphenol A, ng/ml	0,050 (0,040–0,100)	0,210 (0,120–0,470)	<0,001
Триклозан, нг/мл Triclosan, ng/ml	0,095 (0,00–0,190)	0,185 (0,110–0,360)	0,033
4-Нонилфенол, нг/мл 4-Nonylphenol, ng/ml	0,185 (0,060–0,300)	0,185 (0,060–0,300)	0,627
Доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК, % Percentage of sperm with fragmented DNA, %	14,0 (9,00–18,00)	18,0 (16,0–25,0)	0,005
Общий тестостерон, нмоль/л Total testosterone, nmol/l	14,80 (10,25–17,20)	14,65 (10,96–16,17)	0,856

нотератозооспермия, в 3 (7 %) – олиготератозооспермия, в 2 (5 %) – астенозооспермия, в 2 (5 %) – олигоастенотератозооспермия.

Сравнительный анализ выявил статистически значимые различия между группами в концентрации бисфенола А и триклозана в семенной жидкости (соответственно $p < 0,001$ и $p = 0,033$) и в доле сперматозоидов с фрагментированной ДНК ($p = 0,005$) (табл. 2).

Между концентрацией исследуемых эндокринных дисрапторов и параметрами эякулята, а также уровнем общего тестостерона плазмы крови установлены статистически значимые корреляционные связи (табл. 3).

Обнаружена статистически значимая корреляция между концентрацией бисфенола А и концентрацией триклозана в семенной жидкости – положительная, умеренной тесноты по шкале Чеддока ($r = 0,45$; $p = 0,003$). Мы оценили синергический эффект фенольных соединений, который оказался выраженным в отношении морфологии сперматозоидов: отрицательная корреляционная связь суммарной концентрации бисфенола А и триклозана с долей сперматозоидов с нормальной морфологией была более сильной и статистически значимой ($r = -0,51$; $p = 0,001$). Суммарная концентрация бисфенола А, триклозана и 4-нонилфенола статистически значимо положительно коррелировала с долей сперматозоидов категории С ($r = 0,40$; $p = 0,01$), тогда как с концентрацией каждого из этих соединений в отдельности данный показатель спермограммы имел или статистически незначимую связь (с уровнем триклозана $p > 0,08$, с уровнем бисфенола А $p > 0,08$), или более слабую (с уровнем 4-нонилфенола $r = 0,38$; $p = 0,012$).

Обсуждение

В настоящее время опубликованы лишь единичные исследования содержания эндокринных дисрапторов в семенной жидкости: фталатов [11], тяжелых металлов [5] и бисфенола А [8].

Таким образом, настоящее исследование является первым, в котором проведено измерение концентрации эндокринных дисрапторов в семенной жидкости и установлены их корреляционные связи с параметрами эякулята и уровнем общего тестостерона плазмы крови. Статистически значимые отрицательные корреляции концентраций бисфенола А и триклозана с долей прогрессивно подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов указывают на то, что влияние данных эндокринных дисрапторов на качество эякулята может рассматриваться как этиологический фактор, ухудшающий репродуктивное здоровье мужчин.

Нам не удалось выявить какие-либо статистически значимые связи уровня 4-нонилфенола с параметрами эякулята, за исключением положительной корреляции с долей сперматозоидов с непоступательным движением (категории С).

Важно, что обнаруженная статистически значимая положительная корреляционная связь между суммарной концентрацией бисфенола А, триклозана и 4-нонилфенола в семенной жидкости и долей сперматозоидов с непоступательным движением (категории С), а также отрицательная корреляционная связь суммарной концентрации бисфенола А и триклозана с долей сперматозоидов с нормальной морфологией убедительно демонстрирует, что отрицательное воздействие

Таблица 3. Корреляционные связи между концентрацией исследуемых эндокринных дисрапторов в семенной жидкости и параметрами эякулята, уровнем общего тестостерона плазмы крови

Table 3. Correlations between levels of the studied endocrine disruptors in the seminal fluid and ejaculate parameters, total plasma testosterone level

Параметр Parameter	Эндокринные дисрапторы Endocrine disruptors		
	Бисфенол А Bisphenol A	Триклозан Triclosan	4-Нонилфенол 4-Nonylphenol
Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, millions	$r = -0,32$; $p = 0,04$	$r = -0,27$; $p = 0,09$	$r = -0,05$; $p = 0,73$
Доля сперматозоидов с поступательным движением (категорий А и В) Percentage of progressive-motile sperm (grade A + B)	$r = -0,55$; $p < 0,001$	$r = -0,31$; $p = 0,049$	$r = -0,03$; $p = 0,84$
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией Percentage of spermatozoa with normal morphology	$r = -0,47$; $p = 0,002$	$r = -0,44$; $p = 0,004$	$r = -0,17$; $p = 0,30$
Доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК Percentage of sperm with fragmented DNA	$r = 0,31$; $p = 0,06$	$r = 0,61$; $p < 0,001$	$r = -0,07$; $p = 0,66$
Доля сперматозоидов с непоступательным движением (категории С) Percentage of non-progressive-motile sperm (grade C)	$r = 0,28$; $p = 0,08$	$r = 0,21$; $p = 0,20$	$r = 0,38$; $p = 0,012$
Уровень общего тестостерона крови Total blood testosterone level	$r = -0,40$; $p = 0,047$	$r = -0,14$; $p = 0,52$	$r = -0,22$; $p = 0,29$

исследуемых эндокринных дисрапторов на качество эякулята является синергическим эффектом.

Что касается влияния эндокринных дисрапторов на продукцию тестостерона яичками, то статистически значимая отрицательная корреляция, весьма сильная, обнаружена только с концентрацией бисфенола А. Эти данные согласуются с результатами исследования С. Desdoits-Lethimonier и соавт., в котором установлена статистически значимая отрицательная связь между уровнем тестостерона в яичках и 24-часовой дозозависимой (10^{-9} ... 10^{-5} М) экспозицией бисфенола А в ткани яичек ($r = -0,47$; $p = 0,0077$) [17]. В ряде других работ были показаны обратные связи между концентрацией бисфенола А в моче и уровнем тестостерона крови у мужчин.

Заключение

В данной работе была установлена связь идиопатического мужского бесплодия/субфертильности с концентрациями бисфенола А и триклозана, измеренными непосредственно в семенной жидкости. Вместе с тем выявлено, что отрицательное воздействие исследуемых эндокринных дисрапторов на качество эякулята является синергическим эффектом, о чем свидетельствует более сильная и статистически значимая корреляционная связь ($r = -0,51$; $p = 0,001$). Кроме того, концентрация бисфенола А отрицательно коррелирует с уровнем общего тестостерона плазмы крови. Различия в значениях 4-нонилфенола оказались статистически незначимыми.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Ahlen H., Brinkworth M., Cooper T.G. et al. Andrology: male reproductive health and dysfunction. Ed. by E. Nieschlag, H.M. Behre. 2nd edn. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2010. 454 p.
2. Chen M., Tang R., Fu G. et al. Association of exposure to phenols and idiopathic male infertility. J Hazard Mater 2013;250–251:115–21. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2013.01.061. PMID: 23435201.
3. Яглова Н.В., Яглов В.В. Эндокринные дисрапторы — новое направление исследований в эндокринологии. Вестник Российской академии медицинских наук 2012;67(3):56–61. [Yaglova N.V., Yaglov V.V. Endocrine disruptors are a novel direction of endocrinologic scientific investigation. Vestnik Rossiiskoy akademii meditsinskih nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences 2012;67(3):56–61. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn.v67i3.186.
4. Geens T., Neels H., Covaci A. Distribution of bisphenol-A, triclosan and n-nonylphenol in human adipose tissue, liver and brain. Chemosphere 2012;87(7):796–802. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2012.01.002. PMID: 22277880.
5. Den Hond E., Tournaye H., De Sutter P. et al. Human exposure to endocrine disrupting chemicals and fertility: a case-control study in male subfertility patients. Environ Int 2015;84:154–60. DOI: 10.1016/j.envint.2015.07.017. PMID: 26292060.
6. Pirard C., Sagot C., Deville M. et al. Urinary levels of bisphenol A, triclosan and 4-nonylphenol in a general Belgian population. Environ Int 2012;48:78–83. DOI: 10.1016/j.envint.2012.07.003. PMID: 22885664.
7. Li X., Ying G.G., Zhao J.L. et al. 4-Nonylphenol, bisphenol-A and triclosan

- levels in human urine of children and students in China, and the effects of drinking these bottled materials on the levels. *Environ Int* 2013;52:81–6. DOI: 10.1016/j.envint.2011.03.026. PMID: 21794921.
8. Vitku J., Heracek J., Sosvorova L. et al. Associations of bisphenol A and polychlorinated biphenyls with spermatogenesis and steroidogenesis in two biological fluids from men attending an infertility clinic. *Environ Int* 2016;89–90:166–73. DOI: 10.1016/j.envint.2016.01.021. PMID: 26863184.
 9. Zhu W., Zhang H., Tong C. et al. Environmental exposure to triclosan and semen quality. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(2):224. DOI: 10.3390/ijerph13020224. PMID: 26901211.
 10. Rodricks J.V., Swenberg J.A., Borzelleca J.F. et al. Triclosan: a critical review of the experimental data and development of margins of safety for consumer products. *Crit Rev Toxicol* 2010;40(5):422–84. DOI: 10.3109/10408441003667514. PMID: 20377306.
 11. Wang C.F., Tian Y. Reproductive endocrine-disrupting effects of triclosan: population exposure, present evidence and potential mechanisms. *Environ Pollut* 2015;206:195–201. DOI: 10.1016/j.envpol.2015.07.001. PMID: 26184583.
 12. Geens T., Neels H., Covaci A. Sensitive and selective method for the determination of bisphenol-A and triclosan in serum and urine as pentafluorobenzoate-derivatives using GC-ECNI/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009;877(31):4042–6. DOI: 10.1016/j.jchromb.2009.10.017. PMID: 19884050.
 13. Allmyr M., Adolfsson-Erici M., McLachlan M.S. Sandborgh-Englund G. Triclosan in plasma and milk from Swedish nursing mothers and their exposure via personal care products. *Sci Total Environ* 2006;372(1):87–93. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2006.08.007. PMID: 17007908.
 14. Calafat A.M., Ye X., Wong L.Y. et al. Urinary concentrations of triclosan in the U.S. Population: 2003–2004. *Environ Health Perspect* 2008;116(3): 303–7. DOI: 10.1289/ehp.10768. PMID: 18335095.
 15. Noorimotlagh Z., Haghighi N.J., Ahmadi-moghadam M., Rahim F. An updated systematic review on the possible effect of nonylphenol on male fertility. *Environ Sci Pollut Res Int* 2017;24(4):3298–314. DOI: 10.1007/s11356-016-7960-y. PMID: 27826822.
 16. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. Geneva, 2010. 287 p. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44261/1/9789241547789_eng.pdf.
 17. Desdoits-Lethimonier C., Lesné L., Gaudriault P. et al. Parallel assessment of the effects of bisphenol A and several of its analogs on the adult human testis. *Hum Reprod* 2017;32(7):1465–73. DOI: 10.1093/humrep/dex093. PMID: 28482050.

Вклад авторов

С.В. Чигринец: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Г.В. Брюхин: научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

S.V. Chigrinets: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
G.V. Bryuhin: article scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Чигринец / S.V. Chigrinets: <https://orcid.org/0000-0002-7072-8289>
Г.В. Брюхин / G.V. Bryuhin: <https://orcid.org/0000-0002-3898-766X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Медицинская реабилитация больных с недержанием мочи

Ш.Р. Сатыбалдыев¹, Э.Ш. Сатыбалдыева¹, В.В. Евдокимов²

¹Киргизский научно-исследовательский институт курортологии и восстановительного лечения Минздрава КР;
Киргизская Республика, 722165 Аламудунский район, с. Таш-Добо, ул. Больничная;

²НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;
Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1

Контакты: Валерий Васильевич Евдокимов vvevdok@mail.ru

Цель исследования — оценить эффективность физиопроцедур, лечебной гимнастики и психотерапии в процессе медицинской реабилитации больных с различными видами недержания мочи (НМ).

Материалы и методы. В отделениях урологии Киргизского научно-исследовательского института курортологии и восстановительного лечения прошли лечение 164 пациента с НМ. Пациенты были распределены по группам в зависимости от вида лечения: в основную группу были включены 132 пациента (у 90 из них НМ развилось как осложнение простатэктомии, у 42 — как осложнение хронического цистита), у которых применялась медикаментозная терапия и реабилитационные комплексы. У 32 пациентов проведена только традиционная медикаментозная терапия, они составили группу сравнения.

Результаты. Отмечалось значительное улучшение клинического состояния: выраженность боли, учащенного мочеиспускания, НМ уменьшилась после реабилитационного лечения на 1,5–2,0 балла, после традиционного лечения — на 0,3–0,8 балла. Среднее число эпизодов НМ сократилось на 48 % по сравнению с исходным уровнем, объем мочеиспускания увеличился на 37 %. Частота мочеиспусканий снизилась на 55 %. Клинический эффект реабилитационных комплексов подтвержден субъективными ощущениями, регистрируемыми по опроснику SF-36.

Заключение. Комплексное воздействие — дифференцированное применение физиопроцедур, лечебной физкультуры в сочетании с психотерапией, электростимуляцией и магнитотерапией — обусловило высокий клинический уровень реабилитации пациентов с НМ.

Ключевые слова: недержание мочи, медицинская реабилитация, физиотерапия, качество жизни

Для цитирования: Сатыбалдыев Ш.Р., Сатыбалдыева Э.Ш., Евдокимов В.В. Медицинская реабилитация больных с недержанием мочи. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(3):48–52.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-3-48-52

Medical rehabilitation of patients with urinary incontinence

Sh.R. Satybaldyev¹, E.Sh. Satybaldyeva¹, V.V. Evdokimov²

¹Kyrgyz Research Institute of Balneology and Rehabilitation, Ministry of Health of Kyrgyz Republic;
Bol'nichnaya St., Tash-Dobo Village, Alamudun District 722165, Kyrgyz Republic;

²N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

The study objective is to evaluate the effectiveness of physiotherapy, therapeutic gymnastics and psychotherapy in the medical rehabilitation of patients with different types of urinary incontinence (UI).

Materials and methods. In the departments of urology of the Kyrgyz Research Institute of Balneology and Rehabilitation were treated 164 patients with UI. Patients were divided into groups depending on the type of treatment: 132 patients were included in the treated group (UI developed as a complication of prostatectomy in 90 of them, as a complication of chronic cystitis — in 42), who used drug therapy and rehabilitation complexes. In 32 patients, only traditional drug therapy was performed, they formed a comparison group.

Results. There was a significant improvement in the clinical characteristics: the severity of pain, frequent urination, UI decreased after rehabilitation treatment by 1.5–2.0 points, after traditional treatment — by 0.3–0.8 points. The average number of UI episodes decreased by 48 % compared to the baseline, the volume of urination increased by 37 %. Urination rate decreased by 55 %. The clinical effect of rehabilitation complexes was confirmed by subjective sensations recorded in the SF-36 questionnaire.

Conclusion. Complex influence (the differentiated application of physiotherapy, physiotherapy in combination with psychotherapy, electrostimulation and magnetotherapy) caused high clinical level of rehabilitation.

Key words: urinary incontinence, medical rehabilitation, physical therapy, quality of life

For citation: Satybaldyev Sh.R., Satybaldyeva E.Sh., Evdokimov V.V. Medical rehabilitation of patients with urinary incontinence. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(3):48–52.

Введение

В настоящее время отмечается рост частоты заболеваний, сопровождающихся недержанием мочи (НМ), что обуславливает актуальность совершенствования методов реабилитации пациентов с этим симптомом.

По статистическим данным, 10 % населения мира страдает от непроизвольного мочеотделения, и его частота увеличивается с возрастом [1, 2]. НМ нередко развивается после простатэктомии, число которых также растет. При простатэктомии частично повреждается стенка задней уретры. Распространенность этого осложнения колеблется от 2 до 87 % [3–7]. Функция удержания мочи восстанавливается, как правило, через 6 мес после операции. Частота послеоперационного НМ уменьшается при минимальной травматизации заднебоковых нервно-сосудистых пучков и использовании модификаций оперативной техники (сохранении наружного сфинктера). Однако хотя функция удержания мочи при этом восстанавливается быстрее, НМ остается серьезной проблемой [8–10].

Основной метод лечения стрессового НМ — операция. Предложено более 100 видов вмешательств (например, трансвезикальная инъекция фенола в область тазового сплетения, илеоцистопластика), и число их с каждым годом растет. Но оперативное лечение НМ не во всех случаях дает положительные результаты [11–18]. Это подтверждает несовершенство хирургического подхода и диктует необходимость изучения консервативных методов [16, 19, 20].

Большинству больных с ургентным НМ и детрузорной нестабильностью назначают консервативное лечение, включающее поведенческую психотерапию с целью изменения образа жизни, физические упражнения для мышц тазового дна, «тренировку» мочевого пузыря, фармакотерапию, физиотерапию.

Цель исследования — оценить эффективность физиопроцедур, лечебной гимнастики и психотерапии в процессе медицинской реабилитации больных с различными видами недержания мочи.

Материалы и методы

В отделениях урологии Киргизского научно-исследовательского института курортологии и восстановительного лечения прошли лечение 164 пациента с НМ. Возраст больных варьировал от 30 до 80 лет; 46,5 % пациентов были в возрасте от 71 до 80 лет. Длительность заболевания составила менее 1 года — у 22,3 %, от 1 до 3 лет — у 13,9 %, от 3 до 5 лет — у 19,5 %, от 5 до 10 лет — у 37,5 %, 10 лет и более — у 6,8 %. Средний период времени от появления симптомов ургентного НМ до обращения в клинику составлял до 12 лет.

Пациенты были распределены по группам в зависимости от вида лечения: в основную группу были включены 132 пациента (у 90 из них НМ развилось как осложнение простатэктомии, у 42 — как осложне-

ние хронического цистита), у которых применялись медикаментозная терапия и реабилитационные комплексы. У 32 пациентов проведена только традиционная медикаментозная терапия, они составили группу сравнения.

Реабилитационный комплекс для больных хроническим циститом включал:

1. Лечебную физкультуру на наклонной доске (ежедневно в течение 10 дней).
2. Грязевые аппликации (температура 40–42 °С) в виде «трусов» (через день, всего 8 процедур).
3. Гидромассаж (через день, всего 8 процедур).
4. Воздействие с использованием аппарата «Амплипульс-5» на надлонную и пояснично-крестцовую области: площадь прокладок 200 см², невыпрямленный режим, II–III род работы по 5 мин каждый, частота модуляции 75–50 Гц, глубина модуляции 100 %, длительность посылок и паузы 2:3 (через день, всего 10 процедур).
5. Инстилляцию мочевого пузыря лекарственными средствами (ежедневно в течение 10 дней).
6. Психотерапию (ежедневно в течение 10 дней).

Реабилитационный комплекс для пациентов, перенесших простатэктомию, включал:

1. Лечебную физкультуру на наклонной доске (ежедневно в течение 10 дней).
2. Воздействие слабым переменным магнитным полем на надлонную область с использованием аппаратов «Магнитер» (синусоидальное магнитное поле) и «Маг-30» (в течение 10–15 мин через день, всего 10 процедур).
3. Прямую трансуретральную электростимуляцию (через день, всего 10 процедур).
4. Иглорефлексотерапию (ежедневно в течение 7 дней).
5. Инстилляцию мочевого пузыря лекарственными средствами (ежедневно в течение 10 дней).
6. Психотерапию (ежедневно в течение 10 дней).

Лечебная физкультура у пациентов с НМ включает изотонические и изометрические упражнения с целью максимального укрепления связочно-мышечного аппарата мышц тазового дна, мускулатуры уретры, передней брюшной стенки, глубоких мышц спины, а также восстановления замыкательной способности сфинктеров тазового дна. В частности, для полноценного сокращения мышц промежности используют упражнение, включающее одновременное вытягивание ануса, сжатие бедер в сочетании с попыткой смыкания наружного отверстия мочеиспускательного канала.

Аппаратная физиотерапия стимулирует биоэлектрическую активность сфинктера мочевого пузыря. При этом частота и амплитуда биопотенциалов увеличиваются в 1,5–2 раза при трансуретральном воздействии по сравнению с чрескожным.

Жалобы больных и симптомы заболевания определяли на основании анкеты и дневника мочеиспусканий, составляемого на протяжении не менее 4 дней; при этом учитывали характер и частоту мочеиспускания, эпизоды ургентного НМ, количество прокладок в сутки. Проводили физикальное обследование, лабораторные тесты (общий анализ крови и мочи, пробу по Нечипоренко, 3-стаканную пробу), микроскопическое исследование мочи, экскреторную урографию, ультрасонографию почек и мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, цистоскопию и уродинамическое исследование, которое включает урофлоуметрию, цистоскопию и потоковую электромиографию.

Урофлоуметрию по Гольдбергу выполнили у 32 больных основной группы; подсчитывали урофлоуметрический индекс как соотношение емкости мочевого пузыря и времени мочеиспускания.

Электромиографию мышц передней брюшной стенки и промежности до и после лечения провели у 10 больных основной группы.

Изучена также динамика качества жизни (КЖ) у больных с НМ путем анкетирования по опроснику SF-36 с применением компьютерной системы Health. Система Health позволяет определить степень зависимости КЖ от других показателей, например от тяжести заболевания, а также проследить тенденции КЖ к росту или снижению, разработать модель прогноза. Количественная оценка КЖ осуществлялась по 8 шкалам, характеризующим физическое и психическое здоровье. Для сравнения были использованы данные 45 практически здоровых лиц, не предъявлявших каких-либо жалоб на самочувствие и не имевших хронических заболеваний.

Результаты

Установлена частота основных симптомов, сопровождающих НМ, до лечения: боль — у 64,0 %, болез-

ненное мочеиспускание — у 66,0 %, учащенное мочеиспускание — у 74,3 %. После простатэктомии объем мочевого пузыря у пациентов уменьшился в 2–3 раза.

Анализ динамики клинических симптомов показал, что в основной группе боль над лонем исчезла у 92 % больных, в группе сравнения — у 50,5 % ($p < 0,01$). Болезненное мочеиспускание купировано у 88 % основной группы и 53 % больных группы сравнения. Учащенное мочеиспускание нормализовалось непосредственно после лечения у 61 % больных основной группы и 26 % больных группы сравнения. После курса лечения происходило частичное и полное удержание мочи у 65,8 % пациентов основной группы и 22,8 % пациентов группы сравнения. Следовательно, наиболее выраженное улучшение состояния наблюдалось у больных, получивших комплексное лечение, включавшее курс реабилитации. При применении переманного магнитного поля, прямой трансуретральной электростимуляции, хлоридно-натриевых ванн, инстилляций мочевого пузыря, лечебной физкультуры происходило более заметное уменьшение выраженности клинических симптомов (табл. 1).

После комплексной реабилитации основной показатель эффективности лечения — число мочеиспусканий за 24 ч — снизился на 55 % по сравнению с исходным, среднее число эпизодов НМ — на 48 %, объем мочеиспускания увеличился на 37 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

При урофлоуметрии установлено, что средний эффективный объем мочевого пузыря до лечения составил 213 мл (от 130 до 310 мл), после курса лечения — 274 мл (от 210 до 540 мл), т.е. увеличился на 23 %. Урофлоуметрический индекс до лечения колебался от 5,2 до 13,5 мл/с, в среднем составляя $10,6 \pm 0,2$ мл/с, а после лечения увеличился на 35 %, в среднем составил $16,3 \pm 0,2$ мл/с (от 11,4 до 21,3 мл/с).

Таблица 1. Оценка основных симптомов у больных с недержанием мочи до и после лечения, баллы

Table 1. Assessment of the main symptoms in patients with urinary incontinence before and after treatment, points

Симптом Symptom	Основная группа (n = 132) Treated group (n = 132)		Группа сравнения (n = 32) Comparison group (n = 32)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Боль над лонем Pain over the pubic	2,08 ± 0,58	1,70 ± 0,19	2,20 ± 0,08	2,00 ± 0,04
Учащенное мочеиспускание Frequent urination	3,30 ± 0,58	1,90 ± 0,15	2,50 ± 0,13	2,10 ± 0,04
Болезненное мочеиспускание Painful urination	3,10 ± 1,58	1,80 ± 0,15	2,60 ± 0,13	2,30 ± 0,04
Недержание мочи Urinary incontinence	3,30 ± 0,58	1,93 ± 0,15	2,60 ± 0,13	2,30 ± 0,04

Таблица 2. Динамика показателей, оцениваемых по данным дневника мочеиспусканий, $n = 44$

Table 2. Dynamics of the indicators estimated according to the diary of urinations, $n = 44$

Показатель Indicator	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Частота мочеиспусканий (за сутки) Frequency of urination (per 24 hours)	$16,2 \pm 3,2$	$8,4 \pm 2,4$
Максимальная емкость мочевого пузыря, мл Maximal bladder volume, ml	$70,0 \pm 22,4$	$120,0 \pm 20,5$
Частота эпизодов недержания мочи Frequency of urinary incontinence episodes	$7,2 \pm 2,4$	$4,4 \pm 1,2$

При электромиографии мышц передней брюшной стенки и промежности до и после лечения отмечена положительная динамика силы надлобковых мышц: при натуживании регистрируются биотоки амплитудой 30–60 мкВ. Это свидетельствует о том, что после комплексного реабилитационного лечения мышцы тазового дна и промежности у больных стали эластичными, их тонус повысился, сокращение мышц сфинктера усилилось.

У больных с НМ до лечения обнаружено снижение КЖ по всем шкалам опросника SF-36 по сравнению со здоровыми лицами, причем степень снижения коррелировала со степенью тяжести заболевания. Наиболее значимые факторы, отрицательно влиявшие на уровень КЖ у больных с НМ, – это физические, эмоциональные проблемы и боль. После лечения наибольший прирост по сравнению с исходным уровнем у больных с НМ отмечен по шкалам физических

факторов (на 42,6 балла), эмоциональных факторов (на 35,6 балла) и боли (на 34,2 балла).

Заключение

При комплексном лечении с применением физиопроцедур, кинезотерапии отмечается улучшение клинико-лабораторных и функциональных показателей и КЖ: уменьшение выраженности и исчезновение клинических симптомов, улучшение показателей урофлоуметрии, нарастание амплитуды биопотенциала мышц промежности и передней брюшной стенки живота, уменьшение частоты мочеиспускания и частоты эпизодов НМ и увеличение объема мочевого пузыря. Лечебный эффект связан с дифференцированным применением физиопроцедур, лечебной физкультуры в сочетании с психотерапией, электростимуляцией и магнитотерапией. Этот комплекс воздействий обусловил высокий клинический уровень реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Thuroff J.W., Abrams P., Artibani W. et al. EAU Clinical guidelines for the management of incontinence. London, 2002.
- Пушкар Д.Ю., Касян Г.Р. Функциональная урология и уродинамика. М.: Гэотар-Медиа, 2013. 376 с. [Pushkar D.Yu., Kasyan G.R. Functional urology and urodynamics. Moscow: Geotar-Media, 2013. 376 p. (In Russ.)].
- Сатыбалдиев Ш.Р., Каскеев Д.М. Реабилитационные мероприятия при различных видах недержания мочи после аденомэктомии. Бишкек, 2000. С. 217–221. [Satybaldiev Sh.R., Kaskeev D.M. Rehabilitation measures for various types of urinary incontinence after adenomectomy. Bishkek, 2000. Pp. 217–221. (In Russ.)].
- Урология. Клинические рекомендации. М.: Гэотар-Медиа, 2014. 650 с. [Urology. Clinical guidelines. Moscow: Geotar-Media, 2014. 650 p. (In Russ.)].
- Ficarra V., Novara G., Rosen R.C. et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol 2012;62(3):405–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.045. PMID: 22749852.
- Holm H.V., Fosså SD, Hedlund H. et al. Severe postprostatectomy incontinence: is there an association between preoperative urodynamic findings and outcome of incontinence surgery? Scand J Urol 2015;49(3):250–9. DOI: 10.3109/21681805.2014.980845. PMID: 25428752.
- Голубцова Е.Н., Томилов А.А., Велиев Е.И. Современное состояние проблемы недержания мочи после радикальной простатэктомии. Consilium medicum 2017;19(7):8–14. [Golubtsova E.N., Tomilov A.A., Veliev E.I. The current state of the incontinence problem after radical prostatectomy. Consilium medicum 2017;19(7):8–14. (In Russ.)].
- Бердичевский В.Б., Бердичевский Б.А. Дисфункция нижних мочевых путей (по материалам диспансеризации организованного мужского населения). Андрология и генитальная хирургия 2017;(4):86–9. [Berdichevsky V.B., Berdichevsky B.A. Lower urinary tract dysfunction (according to the data from preventive screening of an organized male population). Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2017;(4):86–9. (In Russ.)].
- Brant W.O., Erickson B.A., Elliott S.P. et al. Risk factors for erosion of artificial urinary sphincters: a multicenter prospective study. Urology 2014;84(4):934–8. DOI: 10.1016/j.urology.2014.05.043. PMID: 25109562.
- Айламазян Э.К., Беженарь В.Ф., Савицкий Г.А., Ниаури Д.А. Новые алгоритмы диагностики и хирургического лечения больных со смешанными формами недержания мочи. Казанский медицинский журнал 2007;88(2):108–13. [Ailamazyan E.K., Beghenar V.F., Savitskiy G.A., Niauri D.A. New algorithms

- of diagnosis and surgical treatment of patients with combined forms of incontinence. *Kazansky meditsinsky zhurnal* = *Kazan Medical Journal* 2007;88(2): 108–13. (In Russ.).
11. Аполихина И.А., Ромих В.В., Андикян В.М. Современные принципы консервативного лечения недержания мочи у женщин. *Урология* 2005;(5): 72–5. [Apolikhina I.A., Romikh V.V., Andikyan V.M. Current principles of conservative treatment of urine incontinence in women. *Urologiya* = *Urology* 2005;(5):72–5. (In Russ.).]
 12. Липшульц Л., Клайнман И. Руководство по урологии. СПб., 2000. 256 с. [Lipshults L., Klaynman I. Guideline to urology. Saint Petersburg, 2000. 256 p. (In Russ.).]
 13. Ромих В.В., Сивков А.В. Современные методы уродинамической диагностики недержания мочи у женщин. *Акушерство и гинекология* 2005;(5):53–5. [Romih V.V., Sivkov A.V. Modern methods of urodynamic diagnosis of urinary incontinence in women. *Akusherstvo i ginekologiya* = *Obstetrics and Gynecology* 2005;(5):53–5. (In Russ.).]
 14. Сатыбалдиев Ш.Р., Каскеев А.Б., Котченко С.Е. и др. Медицинская реабилитация больных с дисфункцией мочевого пузыря. В сб.: Проблемы медицинской реабилитации в Кыргызской Республике. Бишкек, 2001. С. 127–132. [Satybalдиев Sh.R., Kaskeev A.B., Kotchenko S.E. et al. Medical rehabilitation of patients with neurogenic bladder. In: *Problems of medical rehabilitation in the Kyrgyz Republic*. Bishkek, 2001. Pp. 127–132. (In Russ.).]
 15. Савицкий Г.А., Беженарь В.Ф., Савицкий А.Г. и др. Физиология и патология механизма удержания мочи у женщин: теоретические и практические аспекты. *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;(1):27–32. [Savitskiy G.A., Bezhenar V.F., Savitskiy A.G. et al. Continence physiology and pathology in females: theoretical and practical clinical aspects. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* = *Experimental and Clinical Urology* 2011;(1):27–32. (In Russ.).]
 16. Айламазьян Э.К., Беженарь В.Ф., Савицкий А.Г. и др. Алгоритмы диагностики и хирургического лечения больных с недержанием мочи. *Акушерство и гинекология* 2007;(1):34–9. [Ailamazyan E.K., Bezhenar V.F., Savitskiy G.A. et al. The algorithms of diagnosis and surgical treatment of patients with urinary incontinence. *Akusherstvo i ginekologiya* = *Obstetrics and Gynecology* 2007;(1):34–9. (In Russ.).]
 17. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г., Беженарь В.Ф. Уродинамические аспекты недержания мочи при напряжении у женщин. СПб.: Синтез Бук, 2008. 239 с. [Savitskiy G.A., Savitskiy A.G., Bezhenar V.F. Urodynamic aspects of stress incontinence in women. Saint Petersburg: Sintez Buk, 2008. 239 p. (In Russ.).]
 18. Зайцев А.В., Касян Г.Р., Спивак Л.Г. Цистит. *Урология* 2016;(3-S3):18–27. [Zaitsev A.V., Kasyan G.R., Spivak L.G. Cystitis. *Urologiya* = *Urology* 2016;(3-S3):18–27. (In Russ.).]
 19. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Колтаков А.С. и др. Применение радонотерапии в комплексном лечении и реабилитации больных с хроническим циститом. *Consilium medicum* 2017;19(7):56–9. [Neymark A.I., Neymark B.A., Koltakov A.S. et al. Radon therapy in complex treatment and rehabilitation of patients with chronic cystitis. *Consilium medicum* 2017;19(7):56–9. (In Russ.).]
 20. Неймарк А.И., Кондратьева Ю.С., Неймарк Б.А. Лазерная доплеровская флоуметрия при заболеваниях мочеполовой системы. М.: Практическая медицина, 2011. 100 с. [Neymark A.I., Kondratieva Yu., Neymark B.A. Laser Doppler flowmetry in diseases of the genitourinary system. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2011. 100 p. (In Russ.).]

Вклад авторов

Ш.Р. Сатыбалдыев: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Э.Ш. Сатыбалдыева: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
В.В. Евдокимов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Authors' contributions

Sh.R. Satybaldiev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
E.Sh. Satybaldieva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
V.V. Evdokimov: developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Евдокимов / V.V. Evdokimov: <https://orcid.org/0000-0001-5673-4810>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Особенности физического и полового развития мальчиков в дебюте пубертата в различных эколого-географических зонах Республики Дагестан

К.Г. Камалов, Г.А. Газимагомедов, И.М. Магомедова

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, Республика Дагестан, 367000 Махачкала, пл. Ленина, 1

Контакты: Исли Мурадхановна Магомедова isli.m1@mail.ru

Цель исследования — сравнить характеристики физического и полового развития мальчиков 11–13 лет, проживающих в различных эколого-географических зонах Республики Дагестан, и установить влияние хронического йододефицита на дебютные проявления пубертата.

Материалы и методы. В равнинной зоне, состоящей из 11 районов, был осмотрен 501 человек, в горной зоне, состоящей из 17 районов, — 325 человек, в предгорной, состоящей из 7 районов, — 274 человека. Всего методом случайной выборки отобрано 1100 мальчиков 11–13 лет.

Результаты. Физическое развитие мальчиков характеризовалось в целом как соответствующее норме, но с отчетливой тенденцией к снижению показателей, особенно в предгорных районах. У мальчиков, проживающих в регионах с тяжелым йододефицитом, в 3,2 раза чаще регистрировалась задержка начала полового созревания, чем у их сверстников, проживающих в регионах с легким йододефицитом. Общая доля мальчиков с признаками задержки полового развития составила 38,5 %, причем чаще они проживали в предгорной зоне.

Заключение. Намечившаяся в России в целом тенденция к ухудшению показателей физического развития мальчиков наблюдается также и в Республике Дагестан. Это подтверждает негативное влияние хронического йододефицита на половое развитие мальчиков, которое проявляется в задержке полового развития.

Ключевые слова: дебют пубертата, половое развитие, физическое развитие, йододефицит, задержка полового созревания

Для цитирования: Камалов К.Г., Газимагомедов Г.А., Магомедова И.М. Особенности физического и полового развития мальчиков в дебюте пубертата в различных эколого-географических зонах Республики Дагестан. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(3):53–9.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-3-53-59

Peculiarities of physical and sexual development of boys in the onset of puberty in different ecologo-geographical regions of the Republic of Dagestan

K.G. Kamalov, G.A. Gazimagomedov, I.M. Magomedova

Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Lenin Sq., Makhachkala 367000, Dagestan Republic, Russia

The study objective is to compare the characteristics of physical and sexual development of boys aged 11–13 years living in different ecological and geographical areas of the Republic of Dagestan and to determine the effect of chronic iodine deficiency on the onset of puberty.

Materials and methods. In a lowland area containing 11 districts, 501 subjects were examined; in a mountain area containing 17 districts, 325 subjects were examined; in a submontane area containing 7 districts, 274 subjects were examined. In total, 1100 boys aged 11–13 years were randomly selected.

Results. Physical development of the boys was mostly characterized as normal but with a clear tendency toward lower values, especially in the submontane districts. In boys living in the areas with severe iodine deficiency, delayed onset of puberty was observed 3.2 times more frequently than in their counterparts living in the districts with mild iodine deficiency. Total fraction of boys with signs of delayed sexual development was 38.5 %, and they mostly lived in the submontane area.

Conclusion. Emerging in Russia tendency toward lowered characteristics of physical development of boys is observed in the Republic of Dagestan. This confirms the negative effect of chronic iodine deficiency on sexual development of boys which manifests through delayed sexual maturity.

Key words: puberty onset, sexual development, physical development, iodine deficiency, delayed sexual development

For citation: Kamalov K.G., Gazimagomedov G.A., Magomedova I.M. Peculiarities of physical and sexual development of boys in the onset of puberty in different ecologo-geographical regions of the Republic of Dagestan. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(3):53–9.

Введение

В современной России наблюдается тенденция к грациализации телосложения подростков, а также высокая частота позднего начала пубертата [1–7]. Растет число подростков с дефицитом массы тела, низкорослостью, снижением функциональных динамометрических показателей [8, 9].

На физическое и половое развитие подростков, наряду с антропогенными, социальными и иными факторами, оказывает достаточно сильное влияние геохимический дисбаланс среды обитания. Одним из важных геохимических факторов считается дефицит йода, который влияет на многие функции организма, особенно в период пубертата [7, 10–15].

Республика Дагестан — регион природного йододефицита. Вместе с тем необходимо отметить, что в Дагестане существуют несколько эколого-географических зон (ЭГЗ): горная, предгорная и равнинная, — различающихся степенью йододефицита, как показали недавние исследования [16].

Цель исследования — сравнить характеристики физического и полового развития мальчиков 11–13 лет, проживающих в различных ЭГЗ Республики Дагестан, и установить влияние хронического йододефицита на дебютные проявления пубертата.

Материалы и методы

В равнинной зоне Республики Дагестан, состоящей из 11 районов, был осмотрен 501 человек, в горной зоне, состоящей из 17 районов, — 325 человек, в предгорной, состоящей из 7 районов, — 274 человека. Таким образом, методом сплошной выборки отобрано 1100 мальчиков в возрасте 11–13 лет.

Перед обследованием родители были информированы о целях и задачах проводимого исследования и дали согласие на участие в нем подростков. Степень йодного дефицита оценивали по критериям Всемирной организации здравоохранения: ренальная йодурия <20 мкг/л — тяжелый йододефицит; 20–49 мкг/л — умеренный; 50–99 мкг/л — легкий [17]. Изучали антропометрические параметры: рост (м), массу тела (кг), индекс массы тела (ИМТ). Полученные данные сравнивались с нормативными центильными значениями [18, 19].

Половое развитие мальчиков оценивалось по шкале Таннера [20]. Высчитывали совокупный индекс гармоничности полового развития — индекс маскулинизации (ИМ) по формуле: $ИМ = (F + A + P + ОЯ + ДП) : 5$, где F — степень оволосения лица, баллы; A — степень оволосения подмышечных впадин, баллы; P — степень оволосения лобка, баллы; ОЯ — окружность яичек, см; ДП — длина пениса, см. За норму для мальчиков 11–12 лет принимали значение ИМ <2,7; 13 лет — от 2,7 до 4,1.

Для количественных признаков вычисляли среднее значение, стандартную ошибку средней, среднеквадратичное отклонение и коэффициенты вариации. Нормальность распределения вариационных рядов проверяли по показателям асимметрии и эксцесса, равенство дисперсий — по критерию Фишера. Статистическую значимость различий между частотами качественных признаков определяли по критерию Данна. Для статистической обработки использовали программы Microsoft Visual FoxPro 9.0, Microsoft Excel 4.0, BioStat 4.03.

Результаты

Физическое развитие. Рост мальчиков 11 лет, проживающих в регионах с разной степенью йодо-

Таблица 1. Показатели физического развития мальчиков 11 лет, проживающих в различных эколого-географических зонах Республики Дагестан, n = 291

Table 1. Characteristics of physical development of boys aged 11 years living in different ecological and geographical areas of the Republic of Dagestan, n = 291

Эколого-географическая зона Ecological and geographical area	Рост, M ± SD, см Height, M ± SD, cm	Масса тела, M ± SD, кг Weight, M ± SD, kg	Индекс массы тела, M ± SD, кг/м² Body mass index, M ± SD, kg/m²	Центильные значения, % Centile values, %		Сравнение индекса массы тела с возрастными нормами Comparison of the body mass index with developmental norms	Оценка Conclusion
				роста height	массы weight		
Равнинная (n = 156) Lowlands (n = 156)	137,5 ± 8,8	33,9 ± 8,6	17,8 ± 3,1	10	25	от –2,5 SDS до +1 SDS from –2.5 SDS to +1 SDS	Тенденция к снижению Downward trend
Горная (n = 91) Mountains (n = 91)	136,0 ± 10,4	31,9 ± 9,7	17,0 ± 3,4	10	15		Тенденция к снижению Downward trend
Предгорная (n = 44) Submontane (n = 44)	134,0 ± 12,2	31,2 ± 9,9	17,2 ± 3,9	5	15		Низкий рост Slow growth

Примечание. SD — стандартное отклонение; SDS — коэффициент, показывающий, сколько стандартных отклонений составляет разница между средним арифметическим и измеренным значением.

Note. SD — standard deviation; SDS — standard deviation score.

Таблица 2. Показатели физического развития мальчиков 12 лет, проживающих в различных эколого-географических зонах Республики Дагестан, $n = 390$

Table 2. Characteristics of physical development of boys aged 12 years living in different ecological and geographical areas of the Republic of Dagestan, $n = 390$

Эколого-географическая зона Ecological and geographical area	Рост, $M \pm SD$, см Height, $M \pm SD$, cm	Масса тела, $M \pm SD$, кг Weight, $M \pm SD$, kg	Индекс массы тела, $M \pm SD$, кг/м ² Body mass index, $M \pm SD$, kg/m ²	Центильные значения, % Centile values, %		Сравнение индекса массы тела с возрастными нормами Comparison of the body mass index with developmental norms	Оценка Conclusion
				роста height	массы weight		
Равнинная ($n = 166$) Lowlands ($n = 166$)	145,5 $\pm$ 10,5	39,1 $\pm$ 10,7	18,7 $\pm$ 3,6	25	50	от -2,5 SDS до +1 SDS from -2.5 SDS to +1 SDS	Норма Norma
Горная ($n = 103$) Mountains ($n = 103$)	144,0 $\pm$ 6,9	37,2 $\pm$ 7,8	17,8 $\pm$ 2,5	20	25		Норма Norma
Предгорная ($n = 121$) Submontane ($n = 121$)	141,0 $\pm$ 13,1	37,8 $\pm$ 13,8	18,4 $\pm$ 4,2	10	15		Тенденция к снижению Downward trend

Примечание. SD – стандартное отклонение; SDS – коэффициент, показывающий, сколько стандартных отклонений составляет разница между средним арифметическим и измеренным значением.

Note. SD – standard deviation; SDS – standard deviation score.

Таблица 3. Показатели физического развития мальчиков 13 лет, проживающих в различных эколого-географических зонах Республики Дагестан, $n = 419$

Table 3. Characteristics of physical development of boys aged 13 years living in different ecological and geographical areas of the Republic of Dagestan, $n = 419$

Эколого-географическая зона Ecological and geographical area	Рост, $M \pm SD$, см Height, $M \pm SD$, cm	Масса тела, $M \pm SD$, кг Weight, $M \pm SD$, kg	Индекс массы тела, $M \pm SD$, кг/м ² Body mass index, $M \pm SD$, kg/m ²	Центильные значения, % Centile values, %		Сравнение индекса массы тела с возрастными нормами Comparison of the body mass index with developmental norms	Оценка Conclusion
				роста height	массы weight		
Равнинная ($n = 179$) Lowlands ($n = 179$)	148,0 $\pm$ 10,3	42,3 $\pm$ 10,4	19,0 $\pm$ 3,3	10	25	от -2,5 SDS до +1 SDS from -2.5 SDS to +1 SDS	Тенденция к снижению Downward trend
Горная ($n = 131$) Mountains ($n = 131$)	146,5 $\pm$ 9,9	40,0 $\pm$ 8,1	18,7 $\pm$ 2,3	5	5		Тенденция к снижению Downward trend
Предгорная ($n = 109$) Submontane ($n = 109$)	141,0 $\pm$ 13,1	37,0 $\pm$ 11,0	18,2 $\pm$ 3,6	3	3		Низкий рост Slow growth

Примечание. SD – стандартное отклонение; SDS – коэффициент, показывающий, сколько стандартных отклонений составляет разница между средним арифметическим и измеренным значением.

Note. SD – standard deviation; SDS – standard deviation score.

дефицита, статистически значимо не различался ($p = 0,6$; $p = 0,5$; $p = 0,1$). Однако хотя эти значения находились в диапазоне нормальных, они характеризовались тенденцией к снижению и соответствовали, особенно в предгорной ЭГЗ, 5–15 центилям (см. табл. 1).

Среди мальчиков 12 лет физическое развитие было лучше у проживающих в равнинной и горной ЭГЗ. Значения роста, массы тела и ИМТ у них соответствовали 20–50 центилям. У мальчиков предгорной ЭГЗ сохранилась та же тенденция к отставанию физического

развития: значения роста и массы тела соответствовали 10–15 центилям (табл. 2).

У подростков 13 лет, проживающих в предгорной зоне, негативная тенденция оказалась настолько выраженной, что показатели были квалифицированы как низкорослость. «Негативный потенциал» достиг своего максимума, причем это касалось также массы тела и роста: их значения соответствовали 3 центилям (табл. 3).

Половое развитие. Число мальчиков 11 лет, имеющих начальные или препубертатные показатели полового развития, статистически значимо не различалось

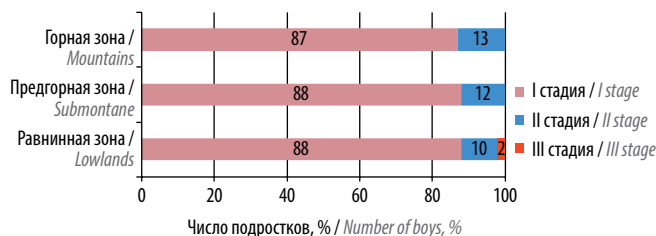


Рис. 1. Число мальчиков 11 лет с разными стадиями полового развития по шкале Таннера, проживающих в разных эколого-географических зонах Республики Дагестан

Fig. 1. Number of boys aged 11 years living in the different ecological and geographical areas of the Republic of Dagestan with various stages of sexual maturity per the Tanner scale

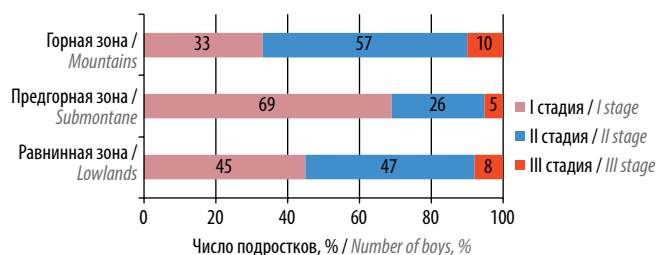


Рис. 2. Число мальчиков 12 лет с разными стадиями полового развития по шкале Таннера, проживающих в разных эколого-географических зонах Республики Дагестан

Fig. 2. Number of boys aged 12 years living in the different ecological and geographical areas of the Republic of Dagestan with various stages of sexual maturity per the Tanner scale

в разных ЭГЗ. У них зарегистрирована I стадия полового развития по шкале Таннера. Только в равнинной ЭГЗ выявлены подростки 11 лет с III стадией полового развития (рис. 1).

В предгорной зоне наблюдались худшие показатели полового развития мальчиков 12 лет: основная часть имела I стадию полового развития по шкале Таннера (69 %), а число подростков 12 лет с III стадией было наименьшим среди всех трех ЭГЗ (5 %). Самое быстрое развитие подростков 12 лет наблюдалось в горной зоне: основная часть мальчиков имела II стадию полового развития (57 %), а доля мальчиков с III стадией была наибольшей среди всех трех ЭГЗ (10 %) (рис. 2).

Что касается мальчиков 13 лет, то лучшие показатели полового развития наблюдались в горной зоне: доля подростков с I стадией полового развития по шкале Таннера была наименьшей (8 %, различия с показателями предгорной ($p < 0,01$) и равнинной ($p < 0,03$) ЭГЗ были статистически значимыми), а число подростков с III стадией было наибольшим среди всех трех ЭГЗ (31 %) (рис. 3). Показатели предгорной и равнинной ЭГЗ были сопоставимыми.

ИМ, отражающий степень гармоничности и своевременности развития первичных и вторичных половых признаков у мальчиков-подростков, был, как и ожидалось, самым низким у мальчиков предгорной ЭГЗ — $2,1 \pm 0,7$ (медиана (Me) 1,9). У подростков горной и предгорной ЭГЗ он составил соответственно:

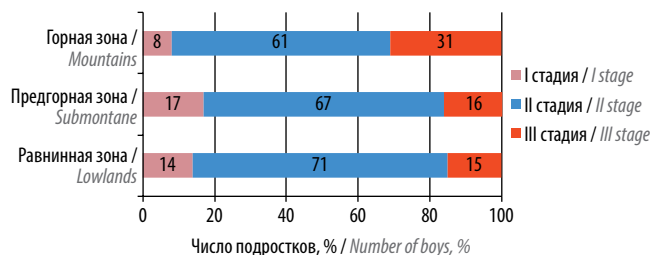


Рис. 3. Число мальчиков 13 лет с разными стадиями полового развития по шкале Таннера, проживающих в разных эколого-географических зонах Республики Дагестан

Fig. 3. Number of boys aged 13 years living in the different ecological and geographical areas of the Republic of Dagestan with various stages of sexual maturity per the Tanner scale

$2,4 \pm 0,6$ (Me 2,3) и $2,3 \pm 0,5$ (Me 2,2). В целом по Республике Дагестан признаки задержки начала пубертата зафиксированы в 38,5 % случаев, причем почти половина из них выявлена в предгорной ЭГЗ.

Сравнение показателей полового развития мальчиков, проживающих на территориях с легким и тяжелым йододефицитом. К территориям с легким йододефицитом относили Дербентский (Me йодурии 68,5 мкг/л), Буйнакский (65,4 мкг/л), Кизилюртовский (56,7 мкг/л) районы, к территориям с тяжелым йододефицитом — Хасавюртовский (16,4 мкг/л), Кулинский (21,0 мкг/л), Каякентский (23,1 мкг/л) районы [16]. Показатели полового развития были лучшими у мальчиков, проживающих на территориях с легким йододефицитом, причем в большей степени это касалось объема яичек, степени развития гениталий и ИМ. Показатели оволошения в разных группах не различались статистически, тем не менее обнаружена тенденция к более высоким показателям у мальчиков, проживающих на территориях с легким йододефицитом (табл. 4).

Обсуждение

В целом проведенное исследование показало, что в Республике Дагестан наблюдается негативная тенденция к ухудшению показателей физического и полового развития мальчиков, причем эта тенденция повторяет аналогичный тренд, наметившийся в России в целом [21–23]. Исследования, проведенные в соседней Кабардино-Балкарии, дали схожие результаты [24]. В ближнем зарубежье, в частности на востоке Украины, также получены данные о том, что мальчики с тиреоидной патологией хуже развиваются в физическом и половом отношении [25, 26]. Публикации о влиянии хронического йододефицита на половое развитие мальчиков немногочисленны и противоречивы. Некоторые авторы указывают на отсутствие какого-либо влияния на показатели полового развития [27, 28], другие, напротив, отмечают, что при тяжелом хроническом йододефиците и наличии выраженного эндемического зоба возрастает частота случаев задержки полового развития [29, 30].

Таблица 4. Показатели полового развития мальчиков, проживающих в регионах Республики Дагестан с разной степенью йододефицита
Table 4. Characteristics of sexual development of boys living in areas of the Republic of Dagestan with different levels of iodine deficiency

Показатель Characteristic	Регион с легким йододефицитом (n = 131) Area with mild iodine deficiency (n = 131)	Регион с тяжелым йододефицитом (n = 219) Area with severe iodine deficiency (n = 219)	Статистическая значимость различий p Statistical significance p
Йодурия, мкг/л Ioduria, µg/l	<20	51–100	—
Длина полового члена, М ± m, см Penis length, M ± m, cm	3,5 ± 1,1	4,5 ± 1,1	0,05
Объем яичек, М ± m, мл Testicular volume, M ± m, ml	4,5 ± 0,5	7,0 ± 0,3	<0,05
Степень лобкового оволосения, М ± m Level of pubic hair growth, M ± m	1,3 ± 0,4	2,1 ± 0,4	>0,05
Степень развития гениталий, М ± m Level of genital development, M ± m	1,6 ± 0,5	2,0 ± 0,4	<0,05
Индекс маскулинизации, М ± m Masculinization index, M ± m	2,2 ± 0,2	2,7 ± 0,1	<0,05

Результаты данного исследования в целом согласуются с данными, полученными учеными в других регионах [29, 31, 32]. В общей популяции мальчиков 11–13 лет, проживающих в Республике Дагестан, признаки задержки старта пубертата выявлены в 38,5 % случаев. У подростков, проживающих на территориях с тяжелым йододефицитом, признаки задержки пубертата наблюдались в 37,4 % случаев, что сопоставимо с цифрами, опубликованными другими авторами [29, 30, 33, 34]. С учетом того, что задержка пубертата часто ассоциируется с остеопенией, снижением фертильности, функциональными сексуальными дисфункциями во взрослой жизни, полученные данные диктуют необходимость своевременного выявления и коррекции йододефицита, поскольку примерно в 46 % случаев репродук-

тивные нарушения имеют истоки в детстве, отрочестве и юности [35–39].

Заключение

Показатели физического развития мальчиков Республики Дагестан в целом соответствуют нормативным значениям, но имеют отчетливую тенденцию к снижению, особенно в предгорных ЭГЗ Республики Дагестан. Задержка начала полового развития мальчиков чаще регистрируется в горных и предгорных ЭГЗ Дагестана. Общее число мальчиков с задержкой начала пубертата составило 38,5 %. У подростков, проживающих на территориях с тяжелым йододефицитом, в 3,2 раза чаще выявлялись признаки задержки начала полового созревания, чем у их сверстников, проживающих на территориях с легким йододефицитом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баранов А.А. Здоровье детей России: научные и организационные приоритеты. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 1999;78(3):4–6. [Baranov A.A. Health of Russian children: scientific and organizational priorities. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speransky* 1999;78(3):4–6. (In Russ.)].
2. Болотова Н.В., Райгородская Н.Ю. Задержка полового развития мальчиков. Проблемы эндокринологии 2009;55(5):19–23. [Bolotova N.V., Raigorodskaya N.Yu. Delayed sexual development in boys. *Problemy endokrinologii* = *Problems of Endocrinology* 2009;55(5):19–23. (In Russ.)].
3. Болотова Н.В., Райгородская Н.Ю., Дронова Е.Г., Седова Л.Н. Причины задержки полового развития мальчиков. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2009;88(6):31–5. [Causes of delayed sexual development of boys. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speransky* 2009;88(6):31–5. (In Russ.)].
4. Лисс В.Л., Савченко О.Н. Задержка полового развития у мальчиков. Проблемы эндокринологии 1991;37(5):58–62. [Liss V.L., Savchenko O.N. Delayed sexual development in boys. *Problemy endokrinologii* = *Problems of Endocrinology* 1991;37(5):58–62. (In Russ.)].
5. Стулий Л.А., Филиппова Н.В., Левчук Л.П. Частота нарушений полового развития у школьников-подростков, учащихся общеобразовательных школ и профессиональных училищ. Киев: Здоровье, 1991. [Stuliy L.A., Filippova N.V., Levchuk L.P. Frequency of sexual development disorders in adolescent schoolchildren, students of secondary schools and vocational schools. Kiev: *Zdorov'e*, 1991. (In Russ.)].
6. Уланова Л.Н., Сычева Е.К., Ермолаева Т.В. и др. Состояние здоровья школьников г. Воронежа за 30 лет (1966–1997). Российский педиатрический журнал 2000;(1):9–11. [Ulanova L.N., Sycheva E.K., Ermolaeva T.V. et al. State of health of schoolchildren of the city of Voronezh for 30 years (1966–1997). *Russian Pediatric Journal* 2000;(1):9–11. (In Russ.)].

- Ermolaeva T.V. et al. Health status of schoolchildren in Voronezh for 30 years (1966–1997). *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Journal of Pediatrics* 2000;(1):9–11. (In Russ.).
7. Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in the pattern of puberty changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45(239):13–23. PMID: 5440182.
8. Ильин А.Г., Звездина И.В., Эльянов М.М. и др. Современные тенденции динамики состояния здоровья подростков. *Гигиена и санитария* 2000;(1):59–62. [Ilyin A.G., Zvezdina I.V., Elyanov M.M. et al. Modern trends in the dynamics of adolescent health. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation* 2000;(1):59–62. (In Russ.).]
9. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Ямпольская Ю.А. Физическое развитие школьников как прогностический показатель репродуктивного здоровья подрастающего поколения. В сб.: *Материалы международного симпозиума «Актуальные проблемы репродуктивного здоровья в условиях антропогенного загрязнения»*. Казань, 2001. С. 22–23. [Kuchma V.R., Sukhareva L.M., Yampolskaya Yu.A. Physical development of schoolchildren as a prognostic indicator of reproductive health of the younger generation. In: *Materials of the international symposium “Actual problems of reproductive health in the situation of anthropogenic pollution”*. Kazan, 2001. Pp. 22–23. (In Russ.).]
10. Белякова Н.А. Эпидемиология, медико-социальные аспекты йододефицитных состояний и их профилактика у детей (на модели Тверской области). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 43 с. [Belyakova N.A. Epidemiology, medical and social aspects of iodine deficiency and its prevention in children (on the model of the Tver Region): Autoabstract of dis. ... of cand. of med. sciences. Moscow, 2006. 43 p. (In Russ.).]
11. Зайкова И.О., Мыларшиков А.В., Лещенко Я.В. Особенности течения пубертатного периода у школьников г. Екатеринбурга и факторы риска его нарушения. В сб.: *Детское здравоохранение России: стратегия развития: материалы IX Съезда педиатров России*. М., 2001. 216 с. [Zaikova O.I., Mylarshchikov A.V., Leshchenko Ya.V. Peculiarities of puberty in schoolchildren of Ekaterinburg and risk factors. In: *Children's health protection in Russia: development strategy: proceedings of the IX Congress of pediatricians of Russia*. Moscow, 2001. 216 p. (In Russ.).]
12. Курмачева Н.А. Роль и задачи педиатров в профилактике йододефицитных заболеваний у детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum* 2012;(2):5–10. [Kurmasheva N.A. The role and tasks of pediatricians in prevention of iodine deficiency disorders in children. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum* 2012;(2):5–10. (In Russ.).]
13. Курмачева Н.А. Профилактика йододефицитных заболеваний у детей разных возрастных групп. *Медицинский совет* 2014;(1):11–5. [Kurmacheva N.A. Prevention of iodine deficiency disorders in children of different ages. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2014;(1):11–5. (In Russ.).]
14. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brane damage. *Postgrad Med J* 2001;77(906):217–20. PMID: 11264481.
15. Godina E.Z., Khomyakova I.A., Purundjan A.L. et al. Some trends in the somatic development of children and adolescents under iodine-deficiency: materials from the Saratov Region. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2005;24(4):313–9. PMID: 16079573.
16. Алиметова К.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика и профилактика эндемического зоба и йододефицитных состояний в Республике Дагестан. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 24 с. [Alimetova K.A. Clinical and epidemiological characteristics and prevention of endemic goiter and iodine deficiency in the Republic of Dagestan. Autoabstract of dis. ... of cand. of med. sciences. Moscow, 2017. 24 p. (In Russ.).]
17. Markou K.B., Tsekouras A., Anastasiou E. et al. Treating iodine deficiency: long-term effects of iodine repletion on growth and puberty development in school-age children. *Thyroid* 2008;18(4):449–54. DOI: 10.1089/thy.2007.0277. PMID: 18399768.
18. Малиевский О.А. Выявление эндокринных заболеваний при проведении медицинских осмотров несовершеннолетних: методическое пособие. М.: Практика, 2015. 40 с. [Malievsky O.A. Detection of endocrine diseases during medical examinations of minors: handbook. Moscow: Praktika, 2015. 40 p. (In Russ.).]
19. Юрьев В.В., Симаходский В.В., Воронич Н.Н., Хомич М.М. Рост и развитие ребенка. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Питер, 2003. 260 с. [Yuryev V.V., Simakhodskiy V.V., Voronovich N.N., Khomich M.M. Growth and development of the child. 2nd edn, revised and supplemented. Saint Petersburg: Piter, 2003. 260 p. (In Russ.).]
20. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva, 2007. Pp. 209–220.
21. Краснов В.М. Состояние здоровья детей и подростков в йододефицитном регионе. *Российский педиатрический журнал* 2002;(1):17–21. [Krasnov V.M. Health status of children and adolescents in the iodine-deficient region. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Journal of Pediatrics* 2002;(1):17–21. (In Russ.).]
22. Ракицкая Е.В. Клинико-патогенетические особенности состояния здоровья подростков с синдромом вегетативной дисфункции. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Хабаровск, 2014. [Rakitskaya E.V. Clinical and pathogenetic features of the health status of adolescents with autonomic dysfunction syndrome. Autoabstract of dis. ... of doctor of med. sciences. Khabarovsk, 2014. (In Russ.).]
23. Бичекуева Ф.Х., Узденова З.Х., Шогенова Ф.М. и др. Влияние условий высокогорья на состояние здоровья детей и подростков. *Физиологический журнал* 2012;58(4):55. [Bichekueva F.Kh., Uzdenova Z.Kh., Shogenova F.M. et al. Effect of high altitude on the health of children and adolescents. *Fiziologichny zhurnal = Journal of Physiology (Ukraine)* 2012;58(4):55. (In Russ.).]
24. Узденова З.Х., Шогенова Ф.М., Берхамова Э.А. и др. Оценка степени тяжести йодного дефицита у детей равнинной, предгорной и горной зон. *Физиологический журнал* 2012;58(4):84–5. [Uzdenova Z.Kh., Shogenova F.M., Berkhamova E.A. et al. Assessment of the severity of iodine deficiency in children of flat, foothill and mountain zones. *Fiziologichny zhurnal = Journal of Physiology (Ukraine)* 2012;58(4):84–5. (In Russ.).]
25. Бугаенко О.А., Сульженко М.Ю., Головченко Н.Н. Физическое и половое развитие мальчиков с тиреопатиями. *Медико-социальные проблемы семьи* 2017;22(1):85–8. [Bugaenko O.A., Sulzhenko M.Yu., Golovchenko N.N. Physical and sexual development of boys with thyroopathy. *Mediko-sotsialnye problemy sem'i = Medical and Social Problems of Family* 2017;22(1):85–8. (In Russ.).]
26. Турчина С.И. Влияние дифференцированной терапии на сомато-половое развитие подростков с диффузным нетоксическим зобом. *Лікарська справа* 2015;(5–6):87–92. [Turchina S.I. The influence of differentiated therapy on somato-sexual development of adolescents with diffuse non-toxic goiter. *Likarska sprava = Medical Practice* 2015;(5–6):87–92. (In Russ.).]
27. Буканова С.В. Тиреоидный статус и функциональное состояние репродуктивной системы у детей и подростков, проживающих в условиях промышленного мегаполиса с умеренно-легким дефицитом йода. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 23 с. [Bukanova S.V. Thyroid status and functional state of the reproductive system in children and adolescents living in an industrial megalopolis with a mild iodine deficiency. Autoabstract of dis. ... of cand. of med. sciences. Moscow, 2004. 23 p. (In Russ.).]
28. Цветова И.П. Особенности физического и полового развития детей старшего

- школьного возраста зоны экологического неблагополучия по содержанию тяжелых металлов в среде обитания. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2008. 26 с. [Tsvetova I.P. Peculiarities of physical and sexual development of senior schoolchildren living in the zone of ecological disadvantage by the content of heavy metals. Autoabstract of dis. ... of cand. of med. sciences. Ufa, 2008. 26 p. (In Russ.)].
29. Кравченко А.Р. Особенности пубертата у мальчиков в йододефицитном регионе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2004. 23 с. [Kravchenya A.R. Puberty features in boys in iodine deficiency region. Autoabstract of dis. ... of cand. of med. sciences. Saratov, 2004. 23 p. (In Russ.)].
30. Трефилов Р.Н. Особенности физического и полового развития мальчиков и подростков, проживающих на территории умеренного йодного дефицита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2007. 24 с. [Trefilov R.N. Features of physical and sexual development of boys and adolescents living in the territory of moderate iodine deficiency. Autoabstract of dis. ... of cand. of med. sciences. Perm, 2007. 24 p. (In Russ.)].
31. Демченко А.Н. Диспансеризация и реабилитация лиц с задержкой мужского пубертата: методические рекомендации. Харьков: НИИ эндокринологии и химии гормонов, 1979. 23 с. [Demchenko A.N. Medical examination and rehabilitation of persons with male puberty delay: handbook. Kharkov: Institute of endocrinology and hormone chemistry, 1979. 23 p. (In Russ.)].
32. Руководство по клинической эндокринологии. Под ред. Н.Т. Старковой. СПб.: Питер, 1996. 576 с. [Guidelines for clinical endocrinology. Ed. by N.T. Starkova. Saint Petersburg: Piter, 1996. 576 p. (In Russ.)].
33. Исмаилов С.И., Мирзарахимова З.Х., Узбеков К.К. Задержка полового развития мальчиков пубертатного возраста. Международный эндокринологический журнал 2011;40(8):9–12. [Ismailov S.I., Mirzarahimova Z.Kh., Uzbekov K.K. Delayed sexual development in boys puberty. Mezhdunarodny endokrinologichesky zhurnal = International Journal of Endocrinology 2011;40(8):9–12. (In Russ.)].
34. Урманова Ю.М., Мавлонов У.Х., Ходжаева Ф.С. Значение скрининга в выявлении факторов риска задержки пубертата у мальчиков-подростков и взаимосвязи с йододефицитными состояниями в различных регионах Республики Узбекистан. Международный эндокринологический журнал 2015;65(1):121–6. [Urmanova Yu.M., Mavlonov U.Kh., Khodzhaeva F.S. The importance of screening in identifying risk factors for puberty delay in adolescent boys and the relationship with iodine deficiency in different regions of the Republic of Uzbekistan. Mezhdunarodny endokrinologichesky zhurnal = International Journal of Endocrinology 2015;65(1):121–6. (In Russ.)].
35. Артифексова М.С. Этиология, патогенез врожденных аномалий полового развития у мальчиков. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2010. 23 с. [Artifeksova M.S. Etiology, pathogenesis of congenital anomalies of sexual development in boys. Autoabstract of dis. ... of cand. of med. sciences. Nizhny Novgorod, 2010. 23 p. (In Russ.)].
36. Кирпатовский И.Д., Кирьянов А.В. Особенности мужской infertility при задержке полового развития. Урология 2007;(4):59–63. [Kirpatovskiy I.D., Kiryanov A.V. Male infertility in delay of sexual development. Urologiya = Urology 2007;(4):59–63. (In Russ.)].
37. Кирьянов А.В. Особенности мужского бесплодия при задержке полового развития. Андрология и генитальная хирургия 2005;6(2):35–9. [Kiryanov A.V. The male infertility in the cases of delay sexual development. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2005;6(2):35–9. (In Russ.)].
38. Бесплодный брак. Пер. с англ. Под ред. Р.Дж. Пепперелла, Б. Хадсона, К. Вуда. М., 1983. 336 с. [The infertile couple. Transl. from English. Ed. by R.J. Pepperell, B. Hudson, C. Wood. Moscow, 1983. 336 p. (In Russ.)].
39. Pozo J., Argente J. Ascertainment and treatment of delayed puberty. Horm Res 2003;60 Suppl 3:35–48. DOI: 10.1159/000074498. PMID: 14671394.

Вклад авторов

К.Г. Камалов: анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи;

Г.А. Газимагомедов: получение данных для анализа;

И.М. Магомедова: написание текста статьи.

Authors' contributions

K.G. Kamalov: analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications of the article's theme;

G.A. Gazimagomedov: obtaining data for analysis;

I.M. Magomedova: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Г. Камалов / K.G. Kamalov: <https://orcid.org/0000-0002-9432-6292>

Г.А. Газимагомедов / G.A. Gazimagomedov: <https://orcid.org/0000-0002-1360-903X>

И.М. Магомедова / I.M. Magomedova: <https://orcid.org/0000-0002-0955-8145>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Анализ потенциала фертильности мужчин с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени различной этиологии

Т.А. Яманди¹, Л.В. Акуленко¹, Н.Ю. Сафина¹, И.И. Витязева², С.В. Боголюбов², Я.И. Мельник⁵,
Е.В. Касатонova⁵, А.В. Поляков³, М.В. Андреева³, В.Б. Черных^{3,4}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;
Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России;
Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117437 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁵НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;
Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1

Контакты: Татьяна Анатольевна Яманди tiamandi@yandex.ru

Цель исследования — оценить значение наличия микроделций Y-хромосомы при прогнозировании успешности получения сперматозоидов при биопсии яичка у мужчин с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени.

Материалы и методы. Обследованы 109 мужчин в возрасте от 21 до 56 лет (в среднем $32,7 \pm 0,2$ года) с бесплодием в браке. Для выявления негенетических и генетических причин бесплодия проводили цитогенетическое, специальное андрологическое, спермиологическое и молекулярно-генетическое исследования.

Результаты. Нормальный кариотип и отсутствие делеций в локусе AZF выявлены у 75 мужчин, наличие делеций — у 34. Эти группы были сопоставимы по частоте форм патозооспермии. Сперматозоиды получены при биопсии у 47 (62,7 %) пациентов, не имеющих делеций локуса AZF, и только у 7 (20,6 %) пациентов с делециями. Выделены 2 подгруппы мужчин с делециями локуса AZF — с полными ($n = 25$) и частичными ($n = 9$). Среди мужчин с полными AZF-делециями азооспермия диагностирована у 25 (100 %), сперматозоиды в результате биопсии получены у 2 (8 %); среди мужчин с частичными AZF-делециями у 7 (77,8 %) выявлена азооспермия, у 2 (22,2 %) — олигозооспермия тяжелой степени, сперматозоиды получены у 5 (56 %). Затем пациенты были распределены по другому критерию: 54 пациента, у которых удалось получить сперматозоиды в результате биопсии, и 55 мужчин с отрицательными результатами. Среди пациентов с успешным результатом биопсии микроделции Y-хромосомы обнаружены у 7 (13 %), а среди пациентов с отрицательным результатом — у 27 (49 %) ($p < 0,01$).

Заключение. Частота получения сперматозоидов при биопсии яичка у мужчин без делеций локуса AZF статистически значимо ($p < 0,01$) выше, чем у мужчин с делециями. Молекулярно-генетическое исследование на наличие микроделций Y-хромосомы следует рекомендовать мужчинам с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени, поскольку оно позволяет диагностировать причину бесплодия и прогнозировать успешность тестискулярной биопсии.

Ключевые слова: биопсия яичек, Y-хромосома, локус AZF, делеции, мужское бесплодие, репродукция человека, хромосомные аномалии, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО/ICSI

Для цитирования: Яманди Т.А., Акуленко Л.В., Сафина Н.Ю. и др. Анализ потенциала фертильности мужчин с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени различной этиологии. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(3):60–9.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-3-60-69

Analysis of fertility potential in men with severe azoospermia and oligospermia of various etiology

T.A. Yamandi¹, L.V. Akulenko¹, N.Yu. Safina¹, I.I. Vityazeva², S.V. Bogolubov², Ya.I. Melnik⁵,
E.V. Kasatonova⁵, A.V. Polyakov³, M.V. Andreeva³, V.B. Chernykh^{3,4}

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

²National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow 117036, Russia;

³Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117437, Russia;

⁵N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

The study objective is to evaluate the significance of the Y chromosome microdeletions for prediction of spermatozoa retrieval during testicle biopsy in men with severe azoospermia and oligozoospermia.

Materials and methods. In total, 109 men aged 21 to 56 years (mean age 32.7 ± 0.2 years) with infertility in marriage were examined. Cytogenetic, special andrological, spermological, and molecular genetic examinations were performed to evaluate non-genetic and genetic causes of infertility.

Results. Normal karyotype and absence of AZF deletions were found in 75 men, presence of deletions — in 34. The frequencies of pathozoospermia forms were comparable in these groups. Spermatozoa were retrieved during biopsy in 47 (62.7 %) patients without Y chromosome microdeletions and only in 7 (20.6 %) patients with Y chromosome microdeletions. The men with AZF deletions were divided into 2 subgroups: men with complete AZF region deletions ($n = 25$) and men with partial AZF deletions ($n = 9$). Among men with complete deletions, azoospermia was diagnosed in 25 (100 %), spermatozoa were retrieved during biopsy in 2 (8 %); among men with partial deletions, azoospermia was diagnosed in 7 (77.8 %), severe oligozoospermia in 2 (22.2 %), spermatozoa were retrieved during biopsy in 5 (56 %). Then the patients were divided according to another criterion: 54 patients from whom spermatozoa were retrieved during biopsy and 55 men with negative results. Among patients with successful result of biopsy, Y chromosome microdeletions were identified in 7 (13 %); among patient with negative biopsy result — in 27 (49 %) ($p < 0.01$).

Conclusion. Success rate of spermatozoa retrieval during testicle biopsy is significantly higher in men without AZF deletions ($p < 0.01$) than in men with deletions. Molecular genetic examination of Y chromosome microdeletions is recommended for men with azoospermia and severe oligozoospermia because it allows diagnosing of cause male infertility and predicting.

Key words: testicular biopsy, Y chromosome, AZF locus, deletions, male infertility, human reproduction, chromosomal anomalies, in vitro fertilization, IVF/ICSI

For citation: Yamandi T.A., Akulenko L.V., Safina N.Yu. et al. Analysis of fertility potential in men with severe azoospermia and oligospermia of various etiology. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018;19(3):60–9.

Введение

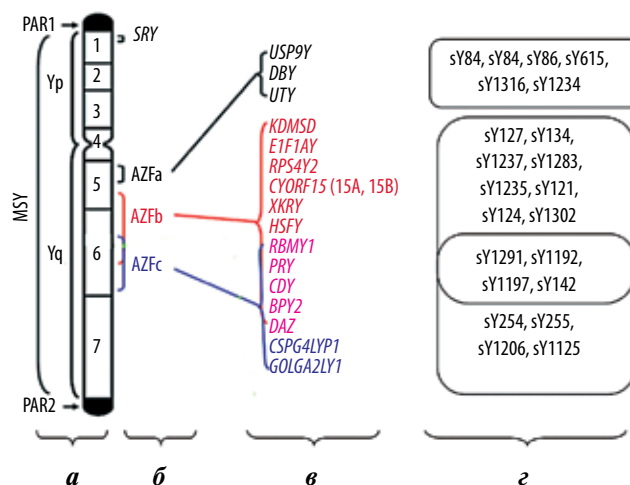
У 5–7 % мужчин выявляют нарушение фертильности, этиологическими факторами которого могут быть генетические и средовые (или их сочетание) [1]. К средовым факторам относят травмы органов мошонки и операции на них, инфекции, облучение, воздействие химических агентов и др. [2, 3]. Наиболее частые генетические причины мужского бесплодия — аномалии кариотипа, в большинстве случаев представленные численными и структурными аномалиями половых хромосом, а также микроделеции длинного плеча Y-хромосомы и мутации в гене *CFTR* [4, 5].

У 10–15 % мужчин с бесплодием диагностируют азооспермию, которая в половине случаев прямо обусловлена генетическими факторами или косвенно связана с их действием [6]. Одни из наиболее распространенных генетических причин нарушения сперматогенеза — синдром Клайнфельтера и клинически значимые делеции локуса AZF Y-хромосомы [7–9].

На длинном плече Y-хромосомы в локусе Yq11.2 выявлен участок, названный AZF (azoospermia factor, «фактор азооспермии»), делеции которого приводят к нарушению сперматогенеза и мужскому бесплодию [10, 11]. По размеру и локализации делеций в локусе AZF картированы 3 региона: AZFa, AZFb и AZFc, каждый из которых содержит гены, контролирующие сперматогенез (см. рисунок) [10]. Микроделеции Y-хромосомы обнаруживают у 8–10 % пациентов с азооспермией и у 4–5 % пациентов с олигозооспермией тяжелой степени [12].

Делеция всего локуса AZF, а также полные делеции региона (ов) AZFa и/или AZFb приводят к наиболее

тяжелым формам нарушения сперматогенеза — синдрому наличия только клеток Сертоли и секреторной азооспермии [14–16]. Наиболее часто микроделеции



Схематичное изображение Y-хромосомы человека: а — регионы Y-хромосомы (Yp — короткое плечо, Yq — длинное плечо, PAR1 и PAR2 — псевдоаутосомные регионы 1 и 2 соответственно; MSY — регион Y-хромосомы, специфичный для мужского пола; сегменты 1–7 — делеционные интервалы; SRY — ген, контролирующий формирование пола по мужскому типу); б — регионы локуса AZF (AZFa, AZFb и AZFc); в — гены, картированные в регионах локуса AZF; г — ДНК-маркеры из соответствующих регионов локуса AZF [13]

Schematic representation of the human Y chromosome: а — Y chromosome regions (Yp — short of Y, Yq — long arm of Y, PAR1 and PAR2 — pseudoautosomal regions 1 and 2, respectively; MSY — male-specific region of the Y chromosome; segments 1–7 — deletion intervals; SRY (gene) — sex-determining region of Y; б — AZF locus regions (AZFa, AZFb, and AZFc); в — genes mapped in AZF regions; г — DNA markers from the respective AZF regions [13]

Y-хромосомы встречаются в регионе AZFc. Формы патозооспермии у мужчин с полными делециями региона AZFc (del b2/b4) варьируют от азооспермии до олигозооспермии [11, 17]. Как правило, при этом концентрация сперматозоидов не превышает 1–2 млн/мл [16, 18]. В отличие от полных, частичные делеции региона AZFc характеризуются различным состоянием фертильности, при этом сперматогенез варьирует от азооспермии до нормозооспермии [4, 15].

Для получения сперматозоидов при азооспермии используют различные методы: чрескожную аспирацию сперматозоидов из яичка (testicular sperm aspiration, TESA), открытую биопсию яичка с последующей экстракцией сперматозоидов (testicular sperm extraction, TESE) или микродиссекционную TESE (micro-TESE). TESA выполняют при обструктивной (реже – необструктивной) азооспермии. Успешность получения сперматозоидов при TESA, по данным разных авторов, составляет от 26 до 42 % [19]. При TESE и micro-TESE рассекают белочную оболочку яичка и забирают фрагмент его паренхимы. При micro-TESE забору фрагмента паренхимы тестикул предшествует интраоперационное микроскопическое выявление участков потенциально функционирующих извитых семенных канальцев. Данный метод позволяет взять для исследования небольшие участки семенных канальцев, не повреждая остальную ткань яичка [20]. Вероятность получения сперматозоидов с помощью microTESE в среднем в 1,5 раза выше, чем при использовании TESE, и в 2 раза выше, чем при применении TESA, а риск развития осложнений (интратестикулярной гематомы, гипогонадизма, фиброза тканей яичка, острого эпидидимита, гидроцеле) минимальный по сравнению с таковым при других методах [21]. Ретроспективный анализ результатов биопсии тестикулярной ткани пациентов с делециями региона AZFc показал, что эффективность microTESE статистически значимо выше эффективности TESE [22].

В настоящее время проводится активный поиск маркеров успешности получения сперматозоидов путем биопсии яичек у мужчин с бесплодием, и четкие критерии благоприятного прогноза пока не определены.

Цель исследования – оценить значение наличия микроделеций Y-хромосомы при прогнозировании успешности получения сперматозоидов при биопсии яичка у мужчин с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени.

Материалы и методы

Сбор биологических образцов (венозной крови и семенной жидкости) для исследования осуществляли в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» и в отделении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

В исследование включены 109 мужчин репродуктивного возраста (от 21 до 56 лет, в среднем $32,7 \pm 0,2$ года) с бесплодием в браке. У всех пациентов ранее выявлена азооспермия или олигозооспермия тяжелой степени неуточненной этиологии.

Для выявления негенетических и генетических причин бесплодия провели комплексное обследование (общеклиническое, специальное андрологическое, спермиологическое и медико-генетическое).

Цитогенетическое исследование выполняли на препаратах метафазных хромосом культивированных лимфоцитов периферической крови с использованием метода GTG-окрашивания (в соответствии со стандартами).

Молекулярно-генетическое исследование проводили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции. Для детекции полных делеций локуса AZF исследовали 7 ДНК-маркеров, специфичных для длинного плеча Y-хромосомы: sY84, sY86 и sY615 (регион AZFa), sY127 и sY134 (регион AZFb), sY254 и sY255 (регион AZFc) [11]. В качестве внутреннего положительного контроля результатов полимеразной цепной реакции выполняли амплификацию фрагментов гена *SRY* и X-Y-гомологических генов *ZFX/ZFY*. Для выявления частичных делеций локуса AZF дополнительно анализировали 14 ДНК-маркеров, специфичных для Y-хромосомы: sY1316, sY1234 (регион AZFa); sY1237, sY1283, sY1235, sY121, sY124 и sY1302 (регион AZFb); sY142, sY1192, sY1197, sY1206, sY1291 и sY1125 (регион AZFc).

Спермиологический анализ осуществляли по стандартной методике, а его результаты оценивали согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [23].

Фенотипический статус пациентов оценивали в процессе клинического обследования с учетом уровня гормонов (тестостерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина) и данных ультразвукового исследования органов мошонки и малого таза (объема яичек, наличия признаков гипоплазии тестикул и гипогонадизма, обструкции семявыносящих путей, варикоцеле и других андрологических заболеваний).

Биопсию тестикул проводили в отделении вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России и в отделении андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Забор фрагментов тестикулярной ткани выполняли с помощью методов TESA и microTESE в соответствии со стандартными протоколами [21].

Статистический анализ данных проводили с помощью программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 10.0 с применением непараметрических методов математической статистики, критерия Пирсона и U-критерия Манна–Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

При цитогенетическом исследовании у 108 из 109 пациентов выявлен нормальный мужской кариотип (46,XY), у 1 – аномальный кариотип с наличием изоцентрической Y-хромосомы – 46,X,idic(Y)(q11.2).

У 34 (31,2 %) мужчин детектированы микроделеции длинного плеча Y-хромосомы. Полные делеции локуса AZF обнаружены у 25 (22,9 %) из 109, в том числе делеции региона AZFb – у 1 (0,9 %), регионов AZFb и AZFc (AZFb+c) – у 7 (6,4 %), региона AZFc – у 17 (15,6 %). Частичные делеции региона AZFc, представленные del b2/b3 (del sY1192) и del gr/gr (del sY1291), обнаружены у 5 (4,6 %) и 4 (3,7 %) мужчин соответственно.

При биопсии яичек сперматозоиды, пригодные для процедуры экстракорпорального оплодотворения по технологии интрацитоплазматической инъекции (intracytoplasmic sperm injection) (ЭКО/ICSI), получены у 54 (49,5 %) из 109 мужчин.

По наличию микроделеций Y-хромосомы пациенты распределены по 2 группам. В 1-ю группу вошли 75 мужчин с нормальным кариотипом и отсутствием делеций в локусе AZF, во 2-ю группу – 34 пациента с делециями. Возраст пациентов в 1-й группе варьировал от 21 до 47 лет (в среднем составил $32,6 \pm 5,4$ года), во 2-й – от 26 до 56 лет (в среднем $32,9 \pm 6,5$ года).

В 1-й группе диагностированы врожденные пороки развития органов половой системы: крипторхизм – у 6 (8 %) пациентов, монорхизм – у 2 (2,7 %) и головчатая форма гипоспадии – у 3 (4 %). Во 2-й группе у 2 (5,9 %) мужчин выявлен крипторхизм (у 1 – односторонний оперированный, у 1 – двусторонний, неоперированный).

По результатам стандартного спермиологического исследования в 1-й группе у 52 (69,3 %) пациентов диагностирована азооспермия, у 23 (30,7 %) – олигозооспермия тяжелой степени; во 2-й группе у 27 (79,4 %) – азооспермия, у 7 (20,6 %) мужчин – олигозооспермия тяжелой степени. Статистически значимых различий в частоте форм патозооспермии между группами не установлено ($p > 0,05$; $\chi^2 = 0,74$).

При ультразвуковом исследовании органов мошонки гипоплазия яичек диагностирована у 31 (41,3 %) и 19 (55,9 %) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Статистически группы не различались по частоте гипоплазии яичек ($p > 0,05$; $\chi^2 = 1,88$). В 1-й группе средний объем левого яичка составил $13,5 \pm 7,3$ см³, правого – $13,4 \pm 6,7$ см³, во 2-й группе – соответственно

$11,3 \pm 4,4$ и $12,9 \pm 6,1$ см³. Общий объем яичек в 1-й и 2-й группах составил соответственно $16,6 \pm 16,5$ и $19,2 \pm 13,5$ см³. Статистически значимых различий в среднем объеме яичек между группами не выявлено ($p > 0,05$; $\chi^2 = 1,01$).

Варикоцеле диагностировано у 24 (32 %) пациентов 1-й группы и 10 (29,4 %) мужчин 2-й группы. Статистически группы не различались по частоте встречаемости варикоцеле ($p > 0,05$; $\chi^2 = 0,006$).

В результате биопсии тестикулярной ткани сперматозоиды, пригодные для процедуры ЭКО/ICSI, получены у 47 (62,7 %) и у 7 (20,6 %) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Частота успешного получения сперматозоидов у мужчин без микроделеций локуса AZF статистически значимо выше ($p < 0,01$; $\chi^2 = 14,918$), чем у мужчин с микроделециями Y-хромосомы (табл. 1).

У пациентов 1-й и 2-й групп выявлены нормальные уровни общего тестостерона – соответственно у 63 (84 %) и 24 (70,6 %) пациентов, ФСГ – у 48 (64 %) и 22 (64,7 %), ЛГ – у 61 (81 %) и 23 (67,6 %), пролактин – у 64 (85 %) и 13 (38,2 %), ингибин В – у 31 (41 %) и 4 (11,76 %). Группы статистически не различались по уровням гормонов ($p > 0,05$) (табл. 2). Повышенный по сравнению с референсными показателями уровень ФСГ примерно с равной частотой встречался у мужчин 1-й (33,3 %) и 2-й (32,4 %) групп.

С целью более детального анализа данных мужчины с делециями локуса AZF распределены по 2 подгруппам: с полными ($n = 25$) и частичными ($n = 9$) делециями (табл. 3).

У 25 (100 %) мужчин с полными делециями локуса AZF выявлена азооспермия. У мужчин с частичными AZFc-делециями в 7 (77,8 %) случаев обнаружена азооспермия, в 2 (22,2 %) – олигозооспермия тяжелой степени. В подгруппе мужчин с полными делециями в 2 (8 %) случаях диагностирован крипторхизм, в 18 (72 %) – гипоплазия яичек, в 8 (32 %) – варикоцеле. Сперматозоиды в результате биопсии тестикулярной ткани успешно получены у 2 (8 %) пациентов данной подгруппы.

У пациентов с частичными делециями локуса AZF врожденные пороки развития половых органов не обнаружены; гипоплазия яичек диагностирована в 1 случае, варикоцеле – в 2. Сперматозоиды в результате биопсии ткани яичек получены у 5 (56 %) мужчин данной подгруппы. Подгруппы статистически значимо различались по частоте встречаемости гипоплазии яичек ($p < 0,05$).

Средние уровни гормонов в сыворотке крови у пациентов с полными и частичными делециями региона AZFc составили: тестостерона – соответственно $24,16 \pm 15,22$ и $14,22 \pm 4,58$ нмоль/л, ФСГ – $15,98 \pm 7,94$ и $5,54 \pm 4,9$ мМЕ/мл, ЛГ – $7,54 \pm 4,35$ и $3,09 \pm 1,64$ мМЕ/мл, пролактин – $250,87 \pm 110,89$ и $321,29 \pm 129,17$ мМЕ/л, ингибин В – $43,94 \pm 50,32$ и $180,65 \pm 116,28$ пг/мл. Концентрация общего тестостерона, ФСГ

Таблица 1. Частота различных форм патозооспермии, патологии мужских половых органов и успешного получения сперматозоидов у мужчин с бесплодием, имеющих и не имеющих микроделеции Y-хромосомы

Table 1. Frequency of various forms of pathozoospermia, pathology of male reproductive organs, and successful retrieval of spermatozoa in infertile men with and without Y chromosome microdeletions

Параметр Parameter		Пациенты с отсутствием делеций (n = 75) Patients without deletions (n = 75)		Пациенты с делециями (n = 34) Patients with deletions (n = 34)	
		абс. abs.	%	абс. abs.	%
Форма патозооспермии Pathozoospermia form	Азооспермия Azoospermia	52	69,3	27	79,4
	Олигозооспермия тяжелой степени Severe oligozoospermia	23	30,7	7	20,6
Врожденные пороки развития органов репродуктивной системы Congenital developmental defects of the reproductive organs	Крипторхизм Cryptorchidism	6	8,0	2	5,9
	Гипоспадия Hypospadias	3	4,0	0	0
	Монорхизм Monorchism	2	2,7	0	0
Результат ультразвукового исследования органов мошонки Result of ultrasound examination of the scrotal organs	Гипоплазия яичек Testicular hypoplasia	31	41,3	19	55,9
	Варикоцеле Varicocele	24	32,0	10	29,4
Получены сперматозоиды Spermatozoa retrieved		47	62,7	7*	20,6*

* Различия между группами статистически значимы ($p < 0,01$).

* Differences between the groups are statistically significant ($p < 0.01$).

Таблица 2. Уровень гормонов в сыворотке крови у мужчин с бесплодием, имеющих и не имеющих микроделеции Y-хромосомы, $M \pm SD$

Table 2. Serum hormone levels in infertile men with and without Y chromosome microdeletions, $M \pm SD$

Гормон Hormone	Пациенты с отсутствием делеций (n = 75) Patients without deletions (n = 75)	Пациенты с делециями (n = 34) Patients with deletions (n = 34)
Тестостерон, нмоль/л Testosterone, nmol/l	17,82 $\pm$ 9,46	21,84 $\pm$ 14,09
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл Follicle-stimulating hormone, mIU/ml	12,56 $\pm$ 13,21	13,04 $\pm$ 8,58
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл Luteinizing hormone, mIU/ml	5,74 $\pm$ 3,61	6,47 $\pm$ 4,30
Пролактин, мМЕ/л Prolactin, mIU/l	228,07 $\pm$ 91,17	265,96 $\pm$ 113,69
Ингибин В, пг/мл Inhibin, pg/ml	122,24 $\pm$ 139,97	75,01 $\pm$ 89,13

и ЛГ у мужчин с полными делециями статистически значимо выше, а уровень ингибина В — ниже, чем у мужчин с частичными делециями региона AZFc ($p < 0,05$). Подгруппы статистически значимо не различались по уровню пролактина ($p > 0,05$).

В ходе исследования было решено разделить пациентов на группы по другому критерию — по успешности получения сперматозоидов при биопсии тестикулярной ткани. В 1-ю группу вошли 54 пациента, у которых удалось получить сперматозоиды, во 2-ю —

Таблица 3. Частота различных форм патозооспермии, патологии мужских половых органов и успешного получения сперматозоидов у мужчин с полными и частичными делециями локуса AZF

Table 3. Frequency of various forms of pathozoospermia, pathology of male reproductive organs, and successful retrieval of spermatozoa in men with complete and partial deletions in the AZF locus

Параметр Parameter		Пациенты с полными делециями (n = 25) Patients with complete deletions (n = 25)		Пациенты с частичными делециями (n = 9) Patients with partial deletions (n = 9)	
		абс. abs.	%	абс. abs.	%
Форма патозооспермии Pathozoospermia form	Азооспермия Azoospermia	25	100	7	77,8
	Олигозооспермия тяжелой степени Severe oligozoospermia	—	—	2	22,2
Крипторхизм Cryptorchidism		2	8,0	—	—
Гипоплазия яичек Testicular hypoplasia		18	72,0	1	11,1
Варикоцеле Varicocele		8	32,0	2	22,2
Получены сперматозоиды Spermatozoa retrieved		2	8,0	5	55,6

55 мужчин с отрицательными результатами биопсии яичка (табл. 4).

В 1-й группе микроделеции Y-хромосомы обнаружены у 7 (13 %) мужчин: у 2 (3,7 %) — полная делеция региона AZFc (del b2/b4), у 5 (9,3 %) — частичные делеции региона AZFc (del b2/b3 и del gr/gr). Делеции региона AZFb и регионов AZFb+c в данной группе не выявлены.

Во 2-й группе микроделеции Y-хромосомы детектированы у 27 (49 %) мужчин: у 1 (1,8 %) — полные делеции региона AZFb, у 7 (12,7 %) — делеции регионов AZFb и AZFc, у 15 (27,3 %) — делеции региона AZFc. Обнаружены статистически значимые различия делеций между данными группами в частоте встречаемости делеций локуса AZF ($p < 0,01$; $\chi^2 = 14,918$).

Азооспермия в 1-й и 2-й группах диагностирована у 47 (87 %) и 50 (91 %) пациентов соответственно. Статистически значимых различий в частоте данной формы патозооспермии между группами не выявлено ($p > 0,05$; $\chi^2 = 0,115$).

Гипоплазия яичек диагностирована у 13 (24,1 %) мужчин 1-й группы и у 17 (31,5 %) мужчин 2-й группы, варикоцеле — у 37 (67,3 %) и 17 (30,9 %) соответственно. Статистически значимо группы различались только по частоте гипоплазии яичек ($p < 0,01$; $\chi^2 = 18,773$).

Врожденные пороки развития органов мужской репродуктивной системы (крипторхизм, гипоспадия, монорхизм) обнаружены у 9 (16,7 %) пациентов 1-й группы и у 5 (9,1 %) мужчин 2-й группы. Различия

между группами в их частоте статистически незначимы ($p > 0,05$; $\chi^2 = 1,323$).

Сравнительный анализ уровня гормонов у пациентов двух групп позволил выявить статистически значимые различия между ними в уровне ФСГ, ЛГ и ингибина В (табл. 5).

Обсуждение

Азооспермия и олигозооспермия тяжелой степени — формы патозооспермии, различающиеся этиологией, патогенезом, степенью сохранности сперматогенеза и имеющие разный прогноз в отношении успешности биопсии тестикулярной ткани и возможности осуществления репродукции с помощью ВРТ. Данные спермиологические нарушения часто обусловлены генетическими причинами или связаны с генетическими факторами, в том числе с микроделециями длинного плеча Y-хромосомы [4, 5, 15].

В настоящее время не определены четкие критерии прогнозирования успешности биопсии тестикулярной ткани при необструктивной азооспермии. Многие авторы исследовали возможность использования таких критериев, как возраст, объем тестикул, уровень гормонов в сыворотке крови [24–29].

Анализ данных пациентов с микроделециями и без микроделеций Y-хромосомы не выявил статистически значимых различий групп по возрасту, объему тестикул и средним уровням гормонов. Статистически значимые различия между группами установлены только в частоте успешного получения

Таблица 4. Частота успешного получения сперматозоидов с помощью биопсии яичка у мужчин с бесплодием в зависимости от наличия микроделений Y-хромосомы, а также различных форм патозооспермии и андрологических нарушений

Table 4. Frequency of successful biopsy of testicular tissue in infertile men in depending of Y chromosome microdeletions, various forms of pathozoospermia, and pathology of male reproductive organs

Параметр Parameter		Пациенты, у которых сперматозоиды получены (n = 54) Patients with spermatozoa retrieval (n = 54)		Пациенты, у которых сперматозоиды не получены (n = 55) Patients without spermatozoa retrieval (n = 55)	
		абс. abs.	%	абс. abs.	%
Полные делеции локуса AZF Complete deletions in the AZF locus	del AZFb	0	0	1	1,8
	del AZFb+c	0	0	7	12,7
	del AZFc	2	3,7	15	27,3
Частичные делеции региона AZFc Partial deletions in the AZFc region	del b2/b3	3	5,6	2	3,6
	del gr/gr	2	3,7	2	3,6
Отсутствие делеций в локусе AZF No deletions in the AZF locus		47	87,0	28*	50,9*
Форма патозооспермии Pathozoospermia form	Азооспермия Azoospermia	47	87,0	50	90,9
	Олигозооспермия тяжелой степени Severe oligozoospermia	7	13,0	5	9,1
Гипоплазия яичек Testicular hypoplasia		13	24,1	37*	67,3*
Варикоцеле Varicocele		17	31,5	17	30,9
Крипторхизм Cryptorchidism		4	7,4	4	7,3
Гипоспадия Hypospadias		3	5,6	0	0
Монорхизм Monorchism		2	3,7	1	1,8

* Различия между группами статистически значимы ($p < 0,01$).

* Differences between the groups are statistically significant ($p < 0.01$).

сперматозоидов: у мужчин без микроделений в локусе AZF данный показатель выше, чем у мужчин с микроделениями. Другие авторы отмечали более высокий уровень ФСГ у пациентов с микроделениями Y-хромосомы, чем у мужчин без микроделений, в то время как уровни ЛГ и тестостерона оставались в пределах нормы [24].

При сравнении результатов обследования пациентов, распределенных по группам в соответствии с результатами биопсии тестикулярной ткани (положительными или отрицательными), выявлены статистически значимые различия в наличии микроделений Y-хромосомы, частоте гипоплазии яичек, а также уровнях ФСГ, ЛГ, ингибина В. Сходные данные представлены

в работах других исследователей [30]. А. Tsujimura показал, что наибольшую информативность в отношении сохранности сперматогенеза и успешности получения сперматозоидов с помощью биопсии имеют концентрации ФСГ, общего тестостерона и ингибина В, однако они не являются решающим критерием хорошего прогноза биопсии [25]. В нашем исследовании в группе мужчин, у которых в результате биопсии тестикулярной ткани получены сперматозоиды, отмечены более низкие уровни ФСГ и ЛГ и более высокий уровень ингибина В, чем у мужчин, у которых не удалось получить сперматозоиды. Гипоплазия яичек статистически значимо ($p < 0,05$) чаще встречалась в группе пациентов, у которых сперматозоиды не обнаружены.

Таблица 5. Уровень гормонов в сыворотке крови у мужчин с успешной биопсией тестикулярной ткани и у мужчин, у которых получить сперматозоиды не удалось, $M \pm SD$

Table 5. Serum hormone levels in men with successful biopsy of testicular tissue and in men from whom spermatozoa were not retrieved, $M \pm SD$

Гормон Hormone	Пациенты, у которых сперматозоиды получены ($n = 54$) Patients with spermatozoa retrieval ($n = 54$)	Пациенты, у которых сперматозоиды не получены ($n = 55$) Patients without spermatozoa retrieval ($n = 55$)
Тестостерон, нмоль/л Testosterone, nmol/l	18,16 $\pm$ 6,87	20,26 $\pm$ 14,0
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл Follicle-stimulating hormone, mIU/ml	9,45 $\pm$ 13,25	15,13 $\pm$ 9,52*
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл Luteinizing hormone, mIU/ml	4,94 $\pm$ 3,62	6,83 $\pm$ 3,9*
Пролактин, мМЕ/л Prolactin, mIU/l	229,06 $\pm$ 91,83	244,25 $\pm$ 102,95
Ингибин В, пг/мл Inhibin, pg/ml	158,81 $\pm$ 146,51	57,27 $\pm$ 79,13*

* Различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

* Differences between the groups are statistically significant ($p < 0.05$).

Многие авторы указывают, что наличие делеций локуса AZF существенно снижает вероятность обнаружения пригодных для искусственного оплодотворения сперматозоидов при биопсии тестикулярной ткани, при этом принципиальное значение имеет тип делеции. Мы установили, что при микроделециях регионов AZFa, AZFa+b, AZFb+c или AZFa+b+c прогноз для получения сперматозоидов неблагоприятный, что соответствует выводам других авторов [10, 22, 27–29, 31].

По нашим данным, группы мужчин с полными и частичными делециями локуса AZF статистически значимо различаются по уровню некоторых гормонов: у мужчин с полными делециями выявлены более высокие уровни тестостерона, ФСГ и ЛГ и более низкий уровень ингибина В, чем у мужчин с частичными делециями. Согласно научным источникам, подобный сравнительный анализ пациентов с полными и частичными делециями ранее никем не выполнялся. Следует отметить, что в других исследованиях исключительно или преимущественно учитывалась успешность получения сперматозоидов и/или программ ЭКО/ICSI у мужчин с микроделециями Y-хромосомы [18, 32, 26].

Заключение

Таким образом, генетический анализ на наличие микроделеций Y-хромосомы, а также стандартное цитогенетическое исследование могут быть использованы в качестве теста для прогнозирования успешности получения сперматозоидов при биопсии яичка, в том числе методом microTESE. Так как отсутствуют четкие клинические различия между мужчинами с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени неясной этиологии, имеющими и не имеющими делеции локуса AZF, им следует рекомендовать молекулярно-генетическое обследование на наличие микроделеций Y-хромосомы. Это исследование актуально не только для диагностики генетической причины мужского бесплодия, но и для прогноза успешности тестикулярной биопсии, оценки риска генетических нарушений у потомства. В связи с наличием разных типов делеций локуса AZF, их гетерогенностью и неодинаковой степенью негативного влияния на сперматогенез и мужскую фертильность необходимо продолжить исследования на больших выборках мужчин с бесплодием для дальнейшего поиска критериев успешности получения сперматозоидов, пригодных для ЭКО/ICSI, и эффективности программ ВРТ, а также возможностей сохранения потенциала фертильности у пациентов с нарушением репродуктивной функции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Buck Louis G.M. et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016;96(1):55–97.

DOI: 10.1152/physrev.00017.2015.
PMID: 26582516.
2. Matsumiya K., Namiki M., Takahara S. et al. Clinical study of azoospermia. *Int J Androl* 1994;17(3):140–2. PMID: 7960188.

3. Raman J.D., Schlegel P.N. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azoospermia associated with cryptorchidism. *J Urol*

- 2003;170(4 Pt 1):1287–90.
DOI: 10.1097/01.ju.0000080707.75753.ec.
PMID: 14501743.
4. Черных В.Б. AZF-делеции — частая генетическая причина бесплодия у мужчин: современное состояние исследований. Проблемы репродукции 2009;15(1):10–5. [Chernykh V.B. AZF deletions are common genetic cause of male infertility: the current state of research. Problemy reproduktiv = Russian Journal of Human Reproduction 2009;15(1):10–5. (In Russ.)].
5. Черных В.Б., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В. и др. Анализ микроделетий в локусе AZF у мужчин с бесплодием: совместный опыт исследований. Медицинская генетика 2003;2(8):367–79. [Chernykh V.B., Kurilo L.F., Shileyko L.V. et al. Microdeletion analysis of AZF locus in infertile males: cooperative experience of research work. Meditsinskaya genetika = Medical Genetics 2003;2(8):367–79. (In Russ.)].
6. Hamada A.J., Esteves S.C., Agarwal A. A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia. Clinics (Sao Paulo) 2013;68 Suppl 1:39–60. PMID: 23503954.
7. Navarro-Costa P., Plancha C.E., Goncalves J. Genetic dissection of the AZF regions of the human Y chromosome: thriller or filler for male (in)fertility? J Biomed Biotechnol 2010;2010:936569. DOI: 10.1155/2010/936569. PMID: 20671934.
8. Suganthi R., Vijesh V.V., Vandana N., Fathima Ali Benazir J. Y chromosomal microdeletion screening in the workup of male infertility and its current status in India. Int J Fertil Steril 2014;7(4): 253–66. PMID: 24520494.
9. Poongothai J., Gopenath T.S., Manonayaki S. Genetics of human male infertility. Singapore Med J 2009;50(4):336–47. PMID: 19421675.
10. Vogt P.H., Edelmann A., Kirsh S. et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet 1996;5(7):933–43. PMID: 8817327.
11. Черных В.Б., Чухрова А.Л., Бескоровайная Т.С. и др. Типы делеций Y-хромосомы и их частота у мужчин с бесплодием. Генетика 2006;42(8):1130–6. [Chernykh V.B., Chukhrova A.L., Beskorovainaya T.S. et al. Types of y chromosome deletions and their frequency in infertile men. Genetika = Russian Journal of Genetics 2006;42(8):1130–6. (In Russ.)].
12. Krausz C., McElreavey K. Y chromosome and male infertility. Front Biosci 1999;4:E1–8. PMID: 9889182.
13. Yu X.W., Wei Z.T., Jiang Y.T., Zhang S.L. Y chromosome azoospermia factor region microdeletions and transmission characteristics in azoospermic and severe oligozoospermic patients. Int J Clin Exp Med 2015;8(9):14634–46. PMID: 26628946.
14. Гоголевский П.А., Гоголевская И.К., Крамеров Д.А. и др. AZF-микроделеции и мужское бесплодие. Андрология и генитальная хирургия 2001;4(4):73–8. [Gogolevsky P.A., Gogolevskaya I.K., Kramerov D.A. et al. AZF microdeletions and male infertility. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2001;4(4):73–8. (In Russ.)].
15. Черных В.Б., Руднева С.А., Сорокина Т.М. и др. Характеристика состояния сперматогенеза у мужчин с бесплодием, имеющих различные типы делеций AZFc-региона. Андрология и генитальная хирургия 2014;15(2):48–57. [Chernykh V.B., Rudneva S.A., Sorokina T.M. et al. Characteristics of spermatogenesis in infertile men with the AZFc region deletions. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2014;15(2):48–57. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-2-48-57.
16. Hopps C.V., Mielnik A., Goldstein M. et al. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. Hum Reprod 2003;18(8):1660–5. PMID: 12871878.
17. Ferlin A., Speltra E., Garolla A. et al. Y chromosome haplogroups and susceptibility to testicular cancer. Mol Hum Reprod 2007;13(9):615–9. DOI: 10.1093/molehr/gam052. PMID: 17682003.
18. Oates R.D., Silber S., Brown L.G., Page D.C. Clinical characterization of 42 oligospermic or azoospermic men with microdeletion of the AZFc region of the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI. Hum Reprod 2002;17(11):2813–24. PMID: 12407032.
19. Hauser R., Yorgev L., Paz G. et al. Comparison of efficacy of two techniques for testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia: multifocal testicular sperm extraction versus multifocal testicular sperm aspiration. J Androl 2006;27(1):28–33. DOI: 10.2164/jandrol.05055. PMID: 16400074.
20. Schlegel P.N. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Hum Reprod 1999;14(1):131–5. PMID: 10374109.
21. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Торопов В.А. и др. Частота обнаружения сперматозоидов и вероятность осложнений после различных видов биопсии яичка (TESA, TESE и micro-TESE у больных с необструктивной азооспермией. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова 2016;23(1):10–4. [AlShukri S.Kh., Borovets S.U., Toropov V.A. et al. The frequency of detection of sperm and probability of postoperation complications after TESA, TESE and microTESE in patients with nonobstructive azoospermia. Uchenye zapiski SpbGMU im. I.P. Pavlova = Scientific Notes of IPP-SPSMU 2016;23(1):10–4. (In Russ.)].
22. Schwarzer J.U., Steinfatt H., Schleyer M. et al. Microdissection TESE is superior to conventional TESE in patients with nonobstructive azoospermia caused by Y chromosome microdeletions. Andrologia 2016;48(4):402–5. DOI: 10.1111/and.12460. PMID: 26304126.
23. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. WHO Press, 2010.
24. Foresta C., Moro E., Ferlin A. Prognostic value of Y deletion analysis. The role of current methods. Hum Reprod 2001;16(8):1543–7. PMID: 11473940.
25. Tsujimura A. Microdissection testicular sperm extraction: prediction, outcome, and complications. Int J Urol 2007;14(10):883–9. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2007.01828.x. PMID: 17880285.
26. Kim M.J., Choi H.W., Park S.Y. et al. Molecular and cytogenetic studies of 101 infertile men with microdeletions of Y chromosome in 1,306 infertile Korean men. J Assist Reprod Genet 2012;29(6):539–46. DOI: 10.1007/s10815-012-9748-4. PMID: 22456825.
27. Fu L., Ding X.P., Shen M.J. et al. [Screening and clinical phenotype analysis of microdeletions of azoospermia factor region on Y chromosome in 1011 infertile men (In Chinese)]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi 2012;29(2):184–7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2012.02.015. PMID: 22487830.
28. Liow S.L., Yong E.L., Ng S.C. Prognostic value of Y deletion analysis: how reliable is the outcome of Y deletion analysis in providing a sound prognosis? Hum Reprod 2001;16(1):9–12. PMID: 11139528.
29. Krausz C., Quintana-Murci L., McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? Hum Reprod 2000;15(7):1431–4. PMID: 10875846.
30. Cetinkaya M., Onem K., Zorba O.U. et al. Evaluation of microdissection testicular sperm extraction results in patients with non-obstructive azoospermia: independent predictive factors and best cutoff values for sperm retrieval. Urol J 2015;12(6):2436–43. PMID: 26706742.
31. Brandell R.A., Mielnik A., Liotta D. et al. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. Hum Reprod 1998;13(10):2812–5. PMID: 9804236.
32. Sabbaghian M., Mohseni Meybodi A., Rafeae A. et al. Sperm retrieval rate and reproductive outcome of infertile men with azoospermia factor C deletion. Andrologia 2018;50(7):1–6. DOI: 10.1111/and.13052. PMID: 29920741.



Вклад авторов

Т.А. Яманди: анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Л.В. Акуленко: разработка дизайна исследования;
Н.Ю. Сафина: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
И.И. Витязева: получение данных для анализа;
С.В. Боголюбов: получение данных для анализа;
Я.И. Мельник: получение данных для анализа;
Е.В. Касатонova: получение данных для анализа;
А.В. Поляков: разработка дизайна исследования;
М.В. Андреева: анализ полученных данных (включая статистический);
В.Б. Черных: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

T.A. Yamandi: analysis of the obtained data (including statistics), reviewing of publications of the article's theme, article writing;
L.V. Akulenko: developing the research design;
N.Yu. Safina: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
I.I. Vityazeva: obtaining data for analysis;
S.V. Bogolubov: obtaining data for analysis;
Ya.I. Melnik: obtaining data for analysis;
E.V. Kasatonova: obtaining data for analysis;
A.V. Polyakov: developing the research design;
M.V. Andreeva: analysis of the obtained data (including statistics);
V.B. Chernykh: developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.А. Яманди / T.A. Yamandi: <https://orcid.org/0000-0002-0347-7475>
Л.В. Акуленко / L.V. Akulenko: <https://orcid.org/0000-0002-2959-0716>
Н.Ю. Сафина / N.Yu. Safina: <https://orcid.org/0000-0002-6236-0445>
И.И. Витязева / I.I. Vityazeva: <https://orcid.org/0000-0002-7916-02-12>
С.В. Боголюбов / S.V. Bogolubov: <https://orcid.org/0000-0003-1974-5005>
Я.И. Мельник / Ya.I. Melnik: <https://orcid.org/0000-0003-4940-2433>
Е.В. Касатонova / E.V. Kasatonova: <https://orcid.org/0000-0003-3279-2682>
А.В. Поляков / A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>
М.В. Андреева / M.V. Andreeva: <https://orcid.org/0000-0002-5048-5486>
В.Б. Черных / V.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Изменение подвижности сперматозоидов человека в присутствии белково-пептидного комплекса

В.В. Евдокимов¹, Е.А. Ефремов¹, П.А. Елистратов², И.А. Ямсков²,
А.Ф. Аскеров², В.П. Ямскова³, В.Б. Туровецкий⁴

¹НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1;

²ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН»; Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28;

³ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН», Россия, 119334 Москва, ул. Вавилова, 26;

⁴Биологический факультет ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;
Россия, 119234 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12

Контакты: Валерий Васильевич Евдокимов vvevdok@mail.ru

Цель исследования — выявить изменения подвижности сперматозоидов человека под действием белково-пептидного комплекса, выделенного из семенников крупного рогатого скота (*Bos taurus*).

Материалы и методы. Белково-пептидный комплекс выделяли из ткани семенников, полученных при забое крупного рогатого скота на мясокомбинатах Московской области. Сперматозоиды человека получали из эякулята общепринятым способом. Из полученного образца эякулята отбирали по 1 мл для опыта и контроля. В опытную пробирку вносили белково-пептидный комплекс в концентрации 10^{-8} , 10^{-9} и 10^{-12} мг/мл. Для каждой концентрации препарата ставили по 10–12 опытов. Оценивали общую и активную подвижность через 30 мин, 1 и 3 ч инкубации при комнатной температуре.

Результаты и заключение. Проведенные опыты показали, что в присутствии белково-пептидного комплекса подвижность сперматозоидов увеличивалась начиная с 30-й минуты на 10–30 % от исходной, это изменение сохранялось на протяжении 3 ч наблюдения. Величина изменения подвижности зависела от концентрации препарата: наиболее заметное увеличение отмечено при концентрации 10–12 мг/мл. Более высокие концентрации препарата не имели положительного эффекта в отношении подвижности сперматозоидов.

Ключевые слова: патозооспермия, белково-пептидный комплекс, сперматозоиды, мембранотропные гомеостатические тканеспецифические биорегуляторы, эксперимент

Для цитирования: Евдокимов В.В., Ефремов Е.А., Елистратов П.А. и др. Изменение подвижности сперматозоидов человека в присутствии белково-пептидного комплекса. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(3):70–74.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-3-70-74

Changes in human sperm motility characteristics in the presence of protein-peptide complex

V.V. Evdokimov¹, E.A. Efremov¹, P.A. Elistratov², I.A. Yamskov², A.F. Askerov², V.P. Yamskova³, V.B. Turovetsky⁴

¹N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

²A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences; 28 Vavilova St., Moscow 119991, Russia;

³N.K. Koltzov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences; 26 Vavilova St., Moscow 119334, Russia;

⁴Faculty of Biology of Lomonosov Moscow State University; Build. 12, 1 Leninskie Gory, Moscow 119234

The study objective is to examine the changes in motility of human spermatozoa under the effect of a protein-peptide complex extracted from cattle testes (*Bos taurus*).

Materials and methods. The protein-peptide complex was extracted from testes tissue obtained during butchering of cattle at meat processing plants of the Moscow Region. Human spermatozoa were obtained from the ejaculate in the usual way. From the ejaculate sample, 1 ml was collected for the experiment and control. The protein-peptide complex was added to a test tube in concentrations of 10^{-8} , 10^{-9} , and 10^{-12} mg/ml. For every concentration, 10–12 experiments were performed. General and active motility were evaluated after 30 min, 1 and 3 hours of incubation at room temperature.

Results and conclusion. The experiments have shown that in the presence of the protein-peptide complex, spermatozoa motility increased by 10–30 % relative to the initial value at 30 minutes, and this change persisted for 3 hours of observation. The change depended on the complex concentration: the largest increase was observed at 10–12 mg/ml. Higher complex concentrations did not have a positive effect on spermatozoa motility.

Key words: pathozoospermia, protein-peptide complex, spermatozoa, membranotropic homeostatic tissue-specific bioregulators, experiment

For citation: Evdokimov V.V., Efremov E.A., Elistratov P.A. et al. Changes in human sperm motility characteristics in the presence of protein-peptide complex. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018;19(3):70–74.

Введение

Современная демографическая ситуация в России характеризуется падением рождаемости, и эта тенденция, по оценкам демографов, сохранится на протяжении нескольких лет. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 10–15 % супружеских пар в разных странах бесплодны. В России, по данным ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, это число достигает 17 %, т.е. более 4 млн мужчин в стране страдают бесплодием различных форм [1–6].

В последние годы нарушения репродуктивной функции у мужчин приобрели особую медицинскую и социальную значимость в связи с прогрессирующим снижением фертильных свойств сперматозоидов [7–9]. Нарушения фертильности оцениваются как полиэтиологическое состояние, развитие которого может быть обусловлено наличием патологических изменений в органах половой системы (варикоцеле, простатит, инфекции, передающиеся половым путем, крипторхизм, гипогонадизм и др.), а также влиянием внешних факторов: курения, приема алкоголя, гиподинамии, ожирения, электромагнитного излучения, загрязнения окружающей среды, профессиональных вредностей [10–14]. Все эти факторы могут действовать одновременно, вызывая изменения репродуктивной и сексуальной функций, гормонального профиля. По всей вероятности, совокупность этих факторов объясняет высокую частоту идиопатических форм бесплодия, достигающую до 30–50 % в структуре мужской infertility, что вызывает трудности при диагностике и выборе лечебной тактики [15–17].

В отличие от женского бесплодия, диагностика и лечение которого приносит ощутимые результаты, мужское бесплодие остается одной из важных проблем современной медицины. Коррекция нарушений мужской фертильности не всегда успешна. Для изменения структурно-функционального состояния сперматозоидов используют ряд гормональных препаратов, витамины, микроэлементы, антиоксиданты и др. Однако их эффект не всегда удовлетворяет и пациента, и врача. Лечение идиопатической формы бесплодия во многом зависит от опыта андролога и репродуктолога [18, 19].

В ряде экспериментов изучена эффективность применения регуляторных пептидов (семакса и селанка, а также целой группы синтезированных олигопептидов) для увеличения подвижности сперматозоидов.

Некоторые из регуляторных пептидов при добавлении в раствор эякулята обладали ярко выраженным действием — увеличивали как активную, так и общую подвижность сперматозоидов [20].

Из литературных источников известно, что вещества белково-пептидной природы, находящиеся во внеклеточном пространстве различных тканей млекопитающих и именуемые мембранотропными гомеостатическими тканеспецифическими биорегуляторами, обладают тканеспецифическим биологическим действием в низких концентрациях [21, 22]. Наибольший интерес представлял биорегулятор, выделенный из ткани семенников крупного рогатого скота, который в низких дозах оказывал протекторное действие на ткани и клетки семенников мыши в условиях органного ролевого культивирования *in vitro* [23].

В этой связи важны поиск эффективных препаратов, воздействующих на основные параметры фертильности, и их исследование в эксперименте. **Цель исследования** — выявить изменения подвижности сперматозоидов человека под действием белково-пептидного комплекса, выделенного из семенников крупного рогатого скота (*Bos taurus*).

Материалы и методы

В данной работе исследовали белково-пептидный комплекс (БПК), выделенный из ткани семенников, которые были получены при забое крупного рогатого скота на мясокомбинатах Московской области. Ткань семенников разрезали на небольшие фрагменты, помещали в экстрагирующий раствор, содержащий NaCl, KCl, CaCl₂ и HEPES, и инкубировали в течение нескольких часов при температуре +4° С. Полученный экстракт фильтровали и центрифугировали при 3000 g в течение 30 мин, после чего к нему добавляли сухой сернокислый аммоний при постоянном перемешивании до образования 100 % насыщенного раствора соли, оставляли на несколько суток при температуре +4° С, после чего центрифугированием при 12000 g в течение 30 мин разделяли фракции супернатанта и осадка. Фракцию осадка диализовали против трис-буферного раствора (0,01 моль/л, pH 7,4) до полного удаления ионов сульфата аммония, затем разделяли методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием хроматографа высокого давления Agilent 1200 (США). Фракцию, содержащую целевой БПК, собирали и разбавляли дистиллированной водой соответствующим образом (1:10),

Изменение подвижности сперматозоидов в ходе эксперимента (прирост (%) относительно исходного уровня)
Changes in sperm motility during the experiment (increase (%) relative to baseline)

Показатель	Исходно Baseline value	Через 30 мин 30 min after the start of experiment			Через 1 ч 1 hour after the start of experiment		
		БПК-12 PPC-12	БПК-9 PPC-9	БПК-8 PPC-8	БПК-12 PPC-12	БПК-9 PPC-9	БПК-8 PPC-8
09.03.2017							
Подвижность актив- ной фракции сперма- тозоидов The mobility of the active fraction of the sperm	100	131	100	100	131	100	118
Общая подвижность сперматозоидов Total sperm motility	100	106	93	100	110	96	110
10.03.2017							
Подвижность актив- ной фракции сперма- тозоидов The mobility of the active fraction of the sperm	100	80	20	30	20	40	10
Общая подвижность сперматозоидов Total sperm motility	100	88	55	72	55	55	22

Примечание. БПК — белково-пептидный комплекс. Цифра обозначает степень разведения.
Note. PPC — protein-peptide complex. The number indicates the degree of dilution.

получая таким образом растворы БПК с 10-кратным последовательным разбавлением от 1 до 15 степени, в каждый раствор БПК добавляли также хлорид кальция до его конечной концентрации 1 ммоль/л.

Исследования проводили на сперматозоидах человека из эякулята, полученного общепринятым способом. После разжижения через 40–60 мин эякулят изучали на микроскопе Amplival (Carl Zeiss, Германия) в проходящем свете при увеличении в 400 раз. Подвижность сперматозоидов и другие параметры эякулята оценивали по рекомендациям ВОЗ 5-го пересмотра [6]. Эксперименты проводили при комнатной температуре (20–22° С). Из полученного эякулята отбирали по 1 мл для опытного и контрольного образцов. В опытную пробирку вносили БПК в концентрации 10⁻⁸, 10⁻⁹ и 10⁻¹² мг/мл. Для каждой концентрации препарата ставили по 10–12 опытов. Общую и активную подвижность оценивали через 30 мин, 1 и 3 ч инкубации при 20–22° С. Определяли также сохранность жизнеспособности нормальных сперматозоидов через 24 и 48 ч инкубации образцов эякулята с БПК при 20–22° С.

Полученные цифровые данные представлены в виде средних арифметических значений и их среднеквадратических ошибок. Результаты экспериментов обрабатывали статистически с использованием критерия

Стьюдента. Различия параметров считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Подвижность сперматозоидов в присутствии БПК, выделенного из ткани семенников крупного рогатого скота, значительно изменялась (см. табл.). Установлено увеличение подвижности сперматозоидов уже после 30 мин инкубации и сохранение этого уровня на протяжении 3 ч наблюдения, при этом величина прироста подвижности варьировала в интервале 10–30 % от исходного уровня. Более заметные изменения отмечены в активно-подвижной фракции сперматозоидов; общая подвижность увеличивалась в пределах 10 %. Через 24 ч подвижность сперматозоидов была близка к исходной, количество нормальных форм сперматозоидов и живых клеток оставалось без изменений. Величина изменения подвижности зависела от концентрации препарата: наиболее заметный рост подвижности происходил при добавлении в опытный образец эякулята БПК с концентрацией 10⁻¹² мг/мл. Более высокие концентрации препарата не имели положительного эффекта в отношении подвижности сперматозоидов.

Изменение подвижности сперматозоидов на фоне применения БПК можно объяснить следующим образом.

Известно, что подвижность сперматозоидов обеспечивается за счет энергии гликолиза, одним из ферментов которого является глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, прочно связанная с фиброзным слоем жгутика сперматозоида. Возрастание подвижности сперматозоидов, возможно, обусловлено действием агентов, уменьшающих избыточное количество активных форм кислорода. На подвижность отрицательно влияет избыток активных форм кислорода, возникающий при заболеваниях органов репродуктивной системы мужчин. Выявленный эффект усиления подвижности сперматозоидов может быть связан с активацией метаболических путей, приводящей к увеличению содержания глутатиона, восстановлению

активных центров глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, к повышению активности фермента.

Заключение

В присутствии БПК подвижность сперматозоидов увеличивалась начиная с 30-й минуты на 10–30 % от исходной, это изменение сохранялось на протяжении 3 ч наблюдения. Величина изменения подвижности зависела от концентрации препарата: наиболее заметное увеличение отмечено при концентрации 10^{-12} мг/мл. Более высокие концентрации препарата не имели положительного эффекта в отношении подвижности сперматозоидов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Быков В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века (обзор литературы). Проблемы репродукции 2000;6(1):6–13. [Bykov V.L. Spermatogenesis in men in the late twentieth century (literature review). Problemy reprodukcii = Russian Journal of Human Reproduction 2000;6(1):6–13. (In Russ.)].
2. Dohle G.R., Diemer T., Giwercmanet A. et al. Мужское бесплодие. Пер. К.А. Ширанова. Европейская ассоциация урологов, 2010. [Dohle G.R., Diemer T., Giwercman A. et al. Guidelines on male infertility. Transl. by K.A. Shiranov. European Association of Urology, 2010. (In Russ.)].
3. Иванов Н.В., Ворохобина Н.В. Астенозооспермия: причины, алгоритм дифференциальной диагностики и методы коррекции. Новые возможности применения ацетил-L-карнитина. Проблемы репродукции 2012;5(5):69–73. [Ivanov N.V., Vorokhobina N.V. Asthenozoospermia: aetiology, differential diagnosis and methods of correction. New opportunities of acetyl-L-carnitine use. Problemy reprodukcii = Russian Journal of Human Reproduction 2012;5(5):69–73. (In Russ.)].
4. Кулаков В.И. Вспомогательные репродуктивные технологии – настоящее и будущее. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. С. 11–14. [Kulakov V.I. Assisted reproductive technologies – present and future. Moscow: Medical Media Agency, 2005. Pp. 11–14. (In Russ.)].
5. Рождаемость и планирование семьи в России. История и перспективы. Под ред. И.А. Троицкой, А.А. Авдеева. М., 2011. 177 с. [Fertility and family planning in Russia. History and perspectives. Ed. by I.A. Troitskaia, A.A. Avdeev. Moscow, 2011. 177 p. (In Russ.)].
6. Келлэт Е.П., Корнеева И.Е., Шуршалина А.В. Бесплодие неясного генеза: фокус современных научных исследований (обзор литературы). Проблемы репродукции 2010;16(1):32–5. [Kellét E.P., Korneeva I.E., Shurshalina A.V. Unexplained infertility: the focus of current scientific research (a review). Problemy reprodukcii = Russian Journal of Human Reproduction 2010;16(1):32–5. (In Russ.)].
7. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. М., 2012. 291 с. [WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. Moscow, 2012. 291 p. (In Russ.)].
8. Овчинников Р.И., Гамидов С.И., Попова А.Ю. и др. Причины репродуктивных потерь у мужчин – фрагментация ДНК сперматозоидов. Русский медицинский журнал 2015;23(11):634–8. [Ovchinnikov R.I., Gamidov S.I., Popova A.Yu. et al. Cause of reproductive losses in men is the fragmentation of sperm DNA. Russky meditsinsky zhurnal = Russian Medical Journal 2015;23(11):634–8. (In Russ.)].
9. Чен П.Т., Голдштейн М.М., Роузен-вэкс З. Секреты репродуктивной медицины: вопросы и ответы, раскрывающие секреты репродуктивной медицины. М.: Медпресс-информ, 2006. 448 с. [Chan P.T., Goldstein M.M., Rosenwaks Z. Reproductive medicine secrets. Moscow: Medpress-inform, 2006. 448 p. (In Russ.)].
10. Курило Л.Ф. Система тестирования факторов, повреждающих женские и мужские гаметы и гонады. Гигиена и санитария 2011;5(5):72–8. [Kurilo L.F. Testing system for factors damaging female and male gametes and gonads. Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation 2011;5(5):72–8. (In Russ.)].
11. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Оптимизация клинического применения комплекса L-карнитина и ацетил-L-карнитина в современной фармакотерапии идиопатического мужского бесплодия. Эффективная фармакотерапия 2013;1(1):44–9. [Tuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Grekov E.A. Optimization of the clinical application of the complex of L-carnitine and acetyl-L-carnitine in modern pharmacotherapy of idiopathic male infertility. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2013;1(1):44–9. (In Russ.)].
12. Baazeem A., Belzile E., Ciampi A. et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. Eur Urol 2011;60(4):796–808. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.018. PMID: 21733620.
13. Naber K.G., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. European Association of Urology, 2007. 126 p. Available at: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-UTI-2007.pdf>.
14. Пашкова Е.Ю., Калинин С.Ю. Мужское бесплодие в XXI веке – реалии и перспективы. Новые возможности использования комбинированной стимулирующей терапии гонадотропинами. Эффективная фармакотерапия 2013;1(1):26–31. [Pashkova E.Yu., Kalinchenko S.Yu. Male infertility in the twenty-first century – realities and perspectives. New possibilities of using combined stimulating therapy with gonadotropins. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2013;1(1):26–31. (In Russ.)].
15. Жуков О.Б., Евдокимов В.В., Жуков А.А. и др. Новая стратегия профессионального медицинского сопровождения супружеской пары при бесплодии. Андрология и генитальная хирургия 2013;14(2):74–81. [Zhukov O.B., Evdokimov V.V., Zhukov A.A. et al. A new strat-

- egy for professional medical support couples with infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2013;14(2):74–81. (In Russ.).
16. Резолюция II Евразийского андрологического конгресса «Стратегические вопросы репродуктивного здоровья мужчин и демографические процессы в государствах-членах Евразийского экономического сообщества». Алматы, 27 мая 2010 г. *Андрология и генитальная хирургия* 2010;11(4):95–6. [Resolution of the II Eurasian Andrological Congress “Strategic issues of men’s reproductive health and demographic processes in the member states of the Eurasian economic community”. Almaty, 27 May 2010. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2010;11(4):95–6. (In Russ.).]
 17. Виноградов И.В., Габлия М.Ю. Роль мужского фактора при анализе неудач в протоколах ВРТ. *Андрология и генитальная хирургия* 2011;(2):121. [Vinogradov I.V., Gabliya M.Yu. Role of the male factor in the analysis of failures in the protocols of ART. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2011;(2):121. (In Russ.).]
 18. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Под ред. Э. Нишлага, Г. Бере. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. С. 450. [Andrology. Male reproductive health and dysfunction. Ed. by E. Nieschlag, H.M. Behre. Moscow: Medical information agency, 2005. P. 450. (In Russ.).]
 19. Проскурин А.А., Голубкин Е.А., Поливин П.А., Казарян Э.Э. Сравнительная оценка эффективности комплексной терапии идиопатического бесплодия. Проблемы репродукции 2013;19(6): 65–6. [Proskurin A.A., Golubkin E.A., Polivin P.A., Kazarian E.E. The comparative assessment of efficacy of idiopathic infertility therapy. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction* 2013;19(6):65–6. (In Russ.).]
 20. Евдокимов В.В., Захариков С.В., Андреева Л.А. и др. Влияние регуляторных пептидов на подвижность сперматозоидов человека in vitro. Экспериментальная и клиническая урология 2016;(2):67–9. [Evdokimov V.V., Zakharikov S.V., Andreeva L.A. Influence of regulatory peptides on the mobility of human sperm cells in vitro. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2016;(2):67–9. (In Russ.).]
 21. Ямскова В.П., Краснов М.С., Ямсков И.А. Наноразмерные биорегуляторы тканей глаза млекопитающих как основа для фармакологических препаратов нового поколения. М.: Макс Пресс, 2009. 82 с. [Yamskova V.P., Krasnov M.S., Yamskov I.A. Nanoscale bioregulators of mammalian eye tissues as a basis for new generation of medicament. Moscow: Maks Press, 2009. 82 p. (In Russ.).]
 22. Ямскова В.П., Краснов М.С., Ямсков И.А. Новые экспериментальные и теоретические аспекты в биорегуляции. Механизм действия мембранотропных гомеостатических тканеспецифических биорегуляторов. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing, 2012. 127 с. [Yamskova V.P., Krasnov M.S., Yamskov I.A. New experimental and theoretical aspects of bioregulation. The mechanism of action of membranotropic homeostatic tissue-specific bioregulators. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing, 2012. 127 p. (In Russ.).]
 23. Краснов М.С., Ямскова В.П., Березин Б.Б. и др. Исследование биорегулятора, выделенного из семенников крыс, на модели роллерного органо-типического культивирования семенников мыши in vitro. Клеточные технологии в биологии и медицине 2014;(1):63–7. [Krasnov M.S., Yamskova V.P., Berezin B.B. et al. Analysis of a bioregulator isolated from rat testes in roller organotypic culture of mouse testes in vitro. *Cell Technologies in Biology and Medicine* 2014;(1):63–7. (In Russ.).]

Вклад авторов

В.В. Евдокимов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание текста статьи;
Е.А. Ефремов: получение данных для анализа;
П.А. Елистратов: написание текста статьи;
И.А. Ямсков: анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.Ф. Аскеров: анализ полученных данных;
В.П. Ямскова: обзор публикаций по теме статьи;
В.Б. Туровецкий: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.V. Evdokimov: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;
E.A. Efremov: obtaining data for analysis;
P.A. Elistratov: article writing;
I.A. Yamskov: analysis of the obtained data, article writing;
A.F. Askerov: analysis of the obtained data;
V.P. Yamskova: reviewing of publications of the article's theme;
V.B. Turovetsky: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Евдокимов / V.V. Evdokimov: <https://orcid.org/0000-0001-5673-4810>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 20.02.2018. Принята к публикации: 10.03.2018.

Article received: 20.02.2018. Accepted for publication: 10.03.2018.

Оценка эффективности использования антиоксидантного комплекса Синергин в комплексном лечении пиелонефрита, осложненного камнями почек

Н.А. Нашивочникова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 603950 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Контакты: Наталья Алексеевна Нашивочникова dom17.doctor@mail.ru.

Цель исследования — оценить эффективность использования антиоксидантного комплекса Синергин в комплексной терапии пациентов с пиелонефритом, осложненным камнями почек.

Материалы и методы. Клиническую группу составили 30 пациентов, которые проходили антибактериальную терапию и принимали Синергин по 2 капсулы 1 раз в день в течение 3 мес. Контрольную группу составили 30 пациентов, которые получали антибактериальную терапию без включения Синергина. Результаты оценивали через 3 и 6 мес от начала лечения.

Результаты. Показатели общего анализа мочи нормализовались у 25 (83,3 %) пациентов клинической группы и у 21 (70 %) пациента контрольной группы через 3 мес после начала терапии. Признаки рецидива заболевания выявлены у 3 (10 %) больных клинической группы и у 6 (20 %) пациентов контрольной группы спустя 6 мес с момента начала лечения.

Заключение. Использование в комплексной противомикробной терапии Синергина обеспечивает снижение экскреции солей с мочой, а также дополнительный противовоспалительный эффект, который сохраняется и после прекращения антибактериальной терапии.

Ключевые слова: Синергин, пиелонефрит, мочекаменная болезнь, комплексная терапия, антиоксиданты

Для цитирования: Нашивочникова Н.А. Оценка эффективности использования антиоксидантного комплекса Синергин в комплексном лечении пиелонефрита, осложненного камнями почек. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(3):75–80.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-3-75-80

Evaluation of Sinergin antioxidant complex effectiveness in combination treatment of pyelonephritis complicated by kidney stones

N.A. Nashivochnikova

Privolzhskiy Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minin & Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603950, Russia

The study objective is to evaluate the effectiveness of Sinergin antioxidant complex in therapy of patients with pyelonephritis complicated by kidney stones.

Materials and methods. The clinical group consisted of 30 patients who were undergoing antibacterial therapy and were taking 2 capsules of Sinergin a day for 3 months. The control group consisted of 30 patients who were undergoing antibacterial therapy without Sinergin administration. The results were evaluated 3 and 6 months after the start of treatment.

Results. The values of clinical urine test normalized in 25 (83.3 %) patients of the clinical group and 21 (70 %) patients of the control group 3 months after the start of therapy. Signs of disease recurrence were detected in 3 patients (10 %) of the clinical group and 6 patients (20 %) of the control group 6 months after the start of treatment.

Conclusion. The use of Sinergin in combination antimicrobial therapy leads to a decrease in salt excretion with urine, as well as additional anti-inflammatory effect which persists after the end of antibacterial therapy.

Key words: Sinergin, pyelonephritis, kidney stone disease, combination therapy, antioxidants

For citation: Nashivochnikova N.A. Evaluation of Sinergin antioxidant complex effectiveness in combination treatment of pyelonephritis complicated by kidney stones. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(3):75–80.

Введение

Пиелонефрит — это неспецифический воспалительный процесс с преимущественным поражением канальцевой системы почек, чаще всего бактериальной этиологии, который характеризуется поражением почечной лоханки (пиелит), чашечек и паренхимы почки (в основном ее межуточной ткани) [1].

Под острым пиелонефритом следует понимать острый инфекционно-воспалительный процесс в почечной паренхиме различной степени интенсивности [2].

Хронический пиелонефрит может быть следствием перехода острого пиелонефрита в хроническую стадию либо возникать как первичный хронический процесс. Хронический пиелонефрит представляет собой вялотекущее, периодически обостряющееся бактериальное воспаление почки и уретерия лоханки с последующим склерозом паренхимы, осложненным гипертонией и почечной недостаточностью [3].

Пиелонефрит может рассматриваться как самостоятельное заболевание, а также как осложнение острой почечной недостаточности, мочекаменной болезни, гиперплазии и рака предстательной железы, гинекологических заболеваний. Это наиболее распространенная патология почек во всех возрастных группах. По статистике, пиелонефритом страдают до 20 % населения, однако специалисты считают, что на самом деле его частота еще выше [4].

Уровень заболеваемости пиелонефритом мужчин и женщин разных возрастов неодинаков. В возрасте от 2 до 15 лет девочки болеют пиелонефритом в 6 раз чаще, чем мальчики, почти такое же соотношение сохраняется между мужчинами и женщинами молодого возраста. В среднем и пожилом возрасте пиелонефрит чаще возникает у мужчин (преимущественно на фоне заболеваний предстательной железы). Важную роль играет возрастная физиологическая перестройка органов мочевыделительной системы: снижаются эластические свойства тканей мочевыводящих путей, их тонус, появляются дискинезии, ведущие к расстройствам уродинамики [5].

Этиологическим лечением острого пиелонефрита является антибактериальная терапия. Согласно Российским клиническим рекомендациям по урологии (2017), в эмпирическом лечении острого пиелонефрита применяются следующие препараты: цефотаксим (1 г внутримышечно 3 раза в сутки) или цефтриаксон (1 г внутримышечно 2 раза в сутки) [6].

Известно, что на патогенез большого числа воспалительных заболеваний влияет нарушение стабильности биологических мембран вследствие действия ядов, токсинов, лекарств, радиоактивного и ультрафиолетового облучения. Их деструкцию в основном вызывает свободнорадикальное перекисное окисление липидов, поэтому препараты с антиоксидантным

действием широко применяются в современной медицине [7].

Установлена патогенетическая роль повреждения мембран эпителия почечной ткани в формировании дисметаболической нефропатии, кальциевого нефролитиаза, тубулоинтерстициального нефрита, пиелонефрита. С учетом того, что многие заболевания почек сопровождаются значительной активацией перекисного окисления липидов и снижением содержания антиоксидантов в крови, наряду с общепринятым медикаментозным лечением оправданно назначение антиоксидантов в период стихания обострения заболевания. Течение пиелонефрита также ассоциировано с значительной активацией перекисного окисления липидов и снижением содержания антиоксидантов в крови. В связи с этим эффективность комплексной терапии пиелонефрита во многом зависит от степени защиты клеточных мембран, что является основанием для включения в лечение данного воспалительного заболевания биологически активных веществ, обладающих антиоксидантной активностью [8].

Недавно в нашей стране стала доступной **биологически активная добавка к пище Синергин (Аквион, Россия)** в форме капсул. Это комплекс биологически активных веществ, содержащий бета-каротин, витамины Е и С, убихинон (коэнзим Q₁₀), ликопин, рутин. К преимуществам комплекса следует отнести высокие дозировки активных веществ, их синергичное действие, сочетание липофильных и гидрофильных антиоксидантов. Применение Синергина в комплексном лечении больных пиелонефритом, осложненным камнями почек, способствует положительной динамике мочевого синдрома, что свидетельствует о восстановлении тубулярного эпителия и обосновывает назначение этой добавки.

Цель исследования — оценить эффективность использования антиоксидантного комплекса Синергин в комплексной терапии пациентов с пиелонефритом, осложненным камнями почек.

Материалы и методы

Обследованы 2 группы пациентов. Клиническую группу составили 30 пациентов с диагнозом острого пиелонефрита или хронического пиелонефрита в стадии обострения, которые получали комплексное лечение антибактериальными препаратами и Синергином (по 2 капсулы 1 раз в день во время еды в течение 3 мес). В контрольную группу вошли 30 пациентов, которые получали антибактериальную терапию без включения Синергина. Результаты оценивали через 3 и 6 мес от начала лечения.

Критерии включения:

— верифицированный диагноз острого пиелонефрита или хронического пиелонефрита в фазе обострения, осложненного камнями почек;

— наличие информированного согласия на участие в программе.

Изучались безопасность, переносимость и эффективность Синергина, его способность снижать экскрецию солей с мочой, частоту обострений пиелонефрита и обеспечивать стойкую ремиссию пиелонефрита.

Критерии не включения:

— наличие серьезных сопутствующих заболеваний: тяжелых аллергических реакций или анамнестических сведений о тяжелых нежелательных реакциях на лекарственные препараты (например, отеке Квинке), заболеваний печени в активной стадии, почечной недостаточности (по клиническим показателям), острых состояний, злоупотребления алкоголем, гиперчувствительности к компонентам препарата, злокачественных новообразований;

— наличие противопоказаний к применению Синергина.

Критерии исключения:

— появление серьезного нежелательного явления;
— решение пациента выбыть из программы;
— низкая (ниже 80 %) приверженность пациента к назначаемому лечению, выражающаяся в неприме-

Таблица 1. Динамика жалоб у пациентов клинической группы (n = 30)

Table 1. Dynamics of patients' complaints in the clinical group (n = 30)

Жалобы Complaints	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)		
	до лечения prior to treatment	через 3 мес от начала терапии 3 months after the start of therapy	через 6 мес от начала терапии 6 months after the start of therapy
Болевой синдром Pain syndrome	25 (83,3)	1 (3,3)	2 (6,7)
Дизурия Dysuria	20 (66,7)	2 (6,7)	3 (10,0)
Макрогематурия Macrohematuria	8 (26,7)	1 (3,3)	0

Таблица 2. Динамика жалоб у пациентов контрольной группы (n = 30)

Table 2. Dynamics of patients' complaints in the control group (n = 30)

Жалобы Complaints	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)		
	до лечения prior to treatment	через 3 мес от начала терапии 3 months after the start of therapy	через 6 мес от начала терапии 6 months after the start of therapy
Болевой синдром Pain syndrome	27 (90,0)	4 (13,3)	4 (13,3)
Дизурия Dysuria	22 (73,3)	5 (16,7)	4 (13,3)
Макрогематурия Macrohematuria	10 (33,3)	6 (20,0)	5 (16,7)

нении тестируемого препарата или в неоправданном отсутствии на контрольных визитах.

Результаты

Все пациенты отмечали значительное улучшение во время контрольного визита через 3 мес: уменьшалась степень выраженности дизурии, болевого синдрома (табл. 1, 2, рис. 1–3).

Показатели общего анализа мочи нормализовались у 25 (83,3 %) пациентов клинической группы

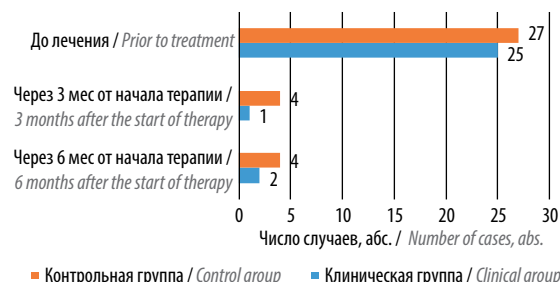


Рис. 1. Сравнение динамики частоты болевого синдрома у пациентов клинической и контрольной групп

Fig. 1. Dynamics of pain syndrome cases in the clinical and control groups

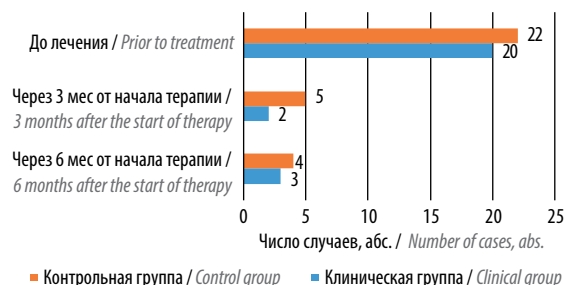


Рис. 2. Сравнение динамики частоты дизурии у пациентов клинической и контрольной групп

Fig. 2. Dynamics of dysuria cases in the clinical and control groups

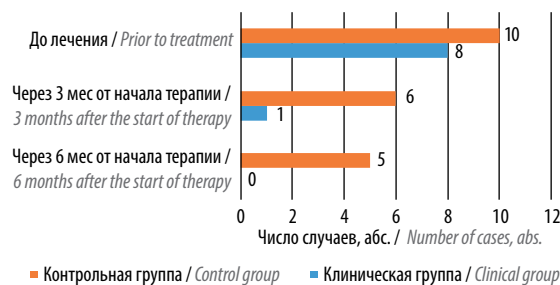


Рис. 3. Сравнение динамики частоты макрогематурии у пациентов клинической и контрольной групп

Fig. 3. Dynamics of macrohematuria cases in the clinical and control groups

Таблица 3. Динамика нарушений показателей общего анализа мочи у пациентов клинической группы (n = 30)

Table 3. Dynamics of the main characteristics of clinical urine test in patients of the clinical group (n = 30)

Нарушенный показатель Disturbed characteristic	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)		
	до лечения prior to treatment	через 3 мес от начала терапии 3 months after the start of therapy	через 6 мес от начала терапии 6 months after the start of therapy
Лейкоциты Leukocytes	30 (100,0)	1 (3,3)	4 (13,3)
Эритроциты Erythrocytes	28 (93,3)	1 (3,3)	2 (6,7)
Белок Protein	8 (26,7)	3 (10)	1 (3,3)
Соли Salt	28 (93,3)	5 (16,7)	3 (10,0)

Таблица 4. Динамика нарушений показателей общего анализа мочи у пациентов контрольной группы (n = 30)

Table 4. Dynamics of the main characteristics of clinical urine test in patients of the control group (n = 30)

Нарушенный показатель Disturbed characteristic	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)		
	до лечения prior to treatment	через 3 мес от начала терапии 3 months after the start of therapy	через 6 мес от начала терапии 6 months after the start of therapy
Лейкоциты Leukocytes	30 (100,0)	3 (10,0)	6 (20,0)
Эритроциты Erythrocytes	26 (86,7)	5 (16,7)	5 (16,7)
Белок Protein	6 (20,0)	3 (10,0)	3 (10,0)
Соли Salt	27 (90,0)	9 (30,0)	14 (46,7)

и у 21 (70 %) пациента контрольной группы через 3 мес после начала терапии (табл. 3, 4).

Таким образом, использование в комплексной противомикробной терапии биологически активной добавки Синергин обеспечивает снижение экскреции

солей с мочой, а также дает дополнительный противовоспалительный и симптоматический эффект, который сохраняется и после прекращения активной антибактериальной терапии. Кроме того, оказалось, что прием Синергина дает устойчивый противорецидивный

Таблица 5. Результаты бактериологического посева мочи пациентов клинической группы (n = 30)*

Table 5. Results of bacteriological urine culture in patients of the clinical group (n = 30)*

Возбудитель Causative agent	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)		
	до лечения prior to treatment	через 3 мес от начала терапии 3 months after the start of therapy	через 6 мес от начала терапии 6 months after the start of therapy
<i>Escherichia coli</i>	21 (70,0)	0	1 (3,3)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	6 (20,0)	0	1 (3,3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7 (23,3)	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (30,0)	0	1 (3,3)
<i>Streptococcus faecalis</i>	5 (16,7)	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (6,7)	1 (3,3)	1 (3,3)

*Данные таблицы свидетельствуют о наличии смешанной микрофлоры у 20 пациентов.

*Table data indicate mixed microflora in 20 patients.

Таблица 6. Мониторинг бактериологического посева мочи пациентов контрольной группы (n = 30)*

Table 6. Results of bacteriological urine culture in patients of the clinical group (n = 30)*

Возбудитель Causative agent	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)		
	до лечения prior to treatment	через 3 мес от начала терапии 3 months after the start of therapy	через 6 мес от начала терапии 6 months after the start of therapy
<i>Escherichia coli</i>	27 (90,0)	1 (3,3)	3 (10,0)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2 (6,7)	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (13,3)	1	1 (3,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (23,3)	0	2 (6,7)
<i>Streptococcus faecalis</i>	6 (20,0)	0	1 (3,3)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (10,0)	3 (10,0)	1 (3,3)

*Данные таблицы свидетельствуют о наличии смешанной микрофлоры у 19 пациентов.

*Table data indicate mixed microflora in 19 patients.

эффект, о чем свидетельствует отсутствие клинических и лабораторных проявлений пиелонефрита через 6 мес от начала лечения у 26 (86,7 %) пациентов клинической группы. У 3 (10 %) больных, несмотря на достигнутый ранее положительный эффект, повторно развилось обострение пиелонефрита; в контрольной группе признаки рецидива заболевания диагностированы у 6 (20 %) пациентов через 6 мес.

Результаты бактериологического исследования спустя 6 мес от начала лечения свидетельствуют о более высокой эффективности антибактериальной терапии в комбинации с использованием Синергина (90 %) в отличие от контрольной группы (73,3 %) (табл. 5 и 6).

Отмечена хорошая переносимость Синергина; побочные реакции при приеме не зарегистрированы.

Обсуждение

Согласно полученным результатам, использование биологически активной добавки Синергин в комплексной терапии острого пиелонефрита, а также обострения хронического пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни способствовало поддержанию достигнутого ранее эффекта и дополнительно повысило эффективность инициальной терапии. Эти данные свидетельствуют о высокой общей терапевтической эффективности комплексной терапии с использованием Синергина спустя 6 мес от начала лечения (рецидив у 3 пациентов) в отличие от контрольной группы (рецидив у 6 пациентов).

По-видимому, эффективность применения Синергина обусловлена его способностью снижать экскрецию солей с мочой, а также дополнительным

противовоспалительным и симптоматическим эффектами, что делает целесообразным применение данного препарата с целью профилактики обострения хронического пиелонефрита после достигнутого клинического улучшения, а также для повышения эффективности курса инициальной комплексной терапии.

Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности Синергина, которая составила 90 % у больных с клиникой острого пиелонефрита и обострения хронического пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни (в контрольной группе эффективность лечения составила 80 %).

2. Прием Синергина обеспечивает устойчивый противорецидивный эффект, о чем свидетельствует отсутствие клинических и лабораторных проявлений пиелонефрита через 6 мес от начала лечения у 86,7 % пациентов клинической группы. Частота рецидивов снижается в 2 раза по сравнению с их числом в контрольной группе.

3. Отмечена хорошая переносимость Синергина. Побочные реакции не зарегистрированы.

4. Целесообразно широкое клиническое применение Синергина для профилактики обострения пиелонефрита после достигнутого клинического улучшения, а также для повышения эффективности курса начальной комплексной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Игнатова М.С., Вельтишев Ю.Е. Детская нефрология. 2-е изд., перераб. и доп. Л.: Медицина, 1989. С. 50–51. [Ignatova M.S., Veltishev Yu.E. Children's nephrology. 2nd edn, revised and supplemented. Leningrad: Meditsina, 1989. Pp. 50–51. (In Russ.)].
- Сачков А.Ф., Шмарин А.Г., Гончаров В.В. и др. Острый пиелонефрит в неотложной урологии. В сб.: Материалы пленума правления Всероссийского общества урологов. Екатеринбург, 1996. С. 83–84. [Sachkov A.F., Shmarin A.G., Goncharov V.V. et al. Acute pyelonephritis in emergency urology. In: Materials of the Plenum of the Board of the Russian society of urologists. Ekaterinburg, 1996. Pp. 83–84. (In Russ.)].
- Пытель А.Я., Голигорский С.Д. Пиелонефрит. Изд. 2-е. М.: Медицина, 1997. 393 с. [Pytel A.Ya., Goligorsky S.D. Pyelonephritis. 2nd edn. M.: Meditsina, 1997. 393 p. (In Russ.)].
- Даутов Ф.Ф., Тагиров Ш.Х., Галиев Р.Х. Заболеваемость населения пиелонефритами на территориях с разным уровнем антропогенной нагрузки. Гигиена и санитария 2002;(1):25–7. [Dautov F.F., Tagirov Sh.Kh., Galiev R.Kh. Incidence of pyelonephritis in the territories with different levels of anthropogenic load. Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation 2002;(1):25–7. (In Russ.)].
- Воспалительные заболевания почек, мочевых путей и мужских половых органов: сб. науч. тр. Под ред. А.Л. Шабда, В.Г. Горюнова. М.: НИИ урологии, 1991. С. 20–28. [Inflammatory diseases of the kidneys, urinary tract and male genital organs: collection of proceedings. Ed. by A.L. Shabad, V.G. Goryunov. Moscow: Research Institute of Urology, 1991. Pp. 20–28. (In Russ.)].
- Российские клинические рекомендации по урологии. М., 2017. 265 с. [Russian clinical practice guidelines in urology. Moscow, 2017. 265 p. (In Russ.)].
- Казеко Н.И. Клинико-биохимические и иммунологические аспекты нестабильности цитомембран у больных с мочекаменной болезнью и вторичным пиелонефритом. Методы коррекции. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. 42 с. [Kazeko N.I. Clinical, biochemical and immunological aspects of cytomembrane instability in patients with urolithiasis and secondary pyelonephritis. Methods of correction. Autoabstract of dis. ... of cand. of med. sciences. Moscow, 2002. 42 p. (In Russ.)].
- Лехмус Т.Ю., Рахматулина Л.М., Гермаш Е.И. Нарушения клеточного и гуморального иммунитета у больных хроническим пиелонефритом. Здоровоохранение Башкортостана 2006;(7): 107–9. [Lehmus T.Yu., Rahmatullina L.M., Germash E.I. Violations of cellular and humoral immunity in patients with chronic pyelonephritis. Zdravookhranenie Bashkortostana = Health Care of Bashkortostan 2006;(7):107–9. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.А. Нашивочникова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

N.A. Nashivochnikova: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Нашивочникова / N.A. Nashivochnikova: <https://orcid.org/0000-0002-1138-1174>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 22.08.2018. Принята к публикации: 01.09.2018.

Article received: 22.08.2018. Accepted for publication: 01.09.2018.



Сравнительный анализ эффективности энуклеации, энуклеорезекции и резекции при интрасинусных опухолях почки

Е.В. Шпот, Г.А. Машин, Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко, А.Д. Кудрявцев

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России;
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: Георгий Андреевич Машин george.mashin@gmail.com

Цель исследования — сравнительный анализ эффективности энуклеации, энуклеорезекции и резекции при интрасинусных новообразованиях почки.

Материалы и методы. Проведено лечение 55 пациентов в возрасте 28–74 лет с интрасинусными новообразованиями почек стадии T1–T3 с целью сравнительного анализа эффективности различных операций: у 28 пациентов выполнены органосохраняющие операции (энуклеация и энуклеорезекция), у 27 — резекция. Обе группы были статистически сопоставимы по полу, возрасту, локализации, объему опухоли. Наиболее частым гистологическим вариантом опухоли при любом виде операции был светлоклеточный рак (73 %).

Результаты и заключение. Установлено, что органосохраняющие операции, в отличие от резекции, сопряжены с достоверно меньшим временем тепловой ишемии и позволяют выполнить операцию в условиях «нулевой» ишемии. Это сопровождалось улучшением результатов лечения, значимым уменьшением частоты интраоперационных и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: опухоль почки, интрасинусные образования, органосохраняющая операция, энуклеация, энуклеорезекция, резекция, исход, осложнения, тепловая ишемия

Для цитирования: Шпот Е.В., Машин Г.А., Рапопорт Л.М. и др. Сравнительный анализ эффективности энуклеации, энуклеорезекции и резекции при интрасинусных опухолях почки. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(3):81–5.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-3-81-85

Comparative effectiveness analysis of the enucleation, enucleoresection and resection implementation in intrasinus non-formation of the kidney

E.V. Spot', G.A. Mashin, L.M. Rapoport, D.G. Tsarichenko, A.D. Kudryavtsev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia

The study objective is to perform comparative analysis of the effectiveness of enucleation, enucleoresection, and resection in renal sinus tumors.

Materials and methods. Examination and treatment of 55 patients aged 28–74 years with intrasinus neoplasms of the kidneys of T1–T3 stage was carried out to perform a comparative analysis of the various operations effectiveness: 28 patients underwent organ-preserving operations (enucleation and enucleoresection), 27 — resection. Both groups were statistically comparable by sex, age, location, tumor volume. The most frequent histological variant of the tumor for any type of operation was clear-cell carcinoma (73 %).

Results and conclusion. It is established that organ-preserving operations, unlike resection, involve a significantly shorter time of thermal ischemia, allowing the operation to be performed under conditions of zero-ischemia. This was accompanied by an improvement in treatment outcomes, a significant regression in the number of intraoperative and postoperative complications.

Key words: kidney tumor, intrasinus formations, organ-preserving operation, enucleation, enucleoresection, resection, outcome, complications, thermal ischemia

For citation: Spot' E.V., Mashin G.A., Rapoport L.M. et al. Comparative effectiveness analysis of the enucleation, enucleoresection and resection implementation in intrasinus non-formation of the kidney. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2018;19(3):81–5.

Введение

Ежегодно в мире диагностируется более 200 тыс. новых случаев почечно-клеточного рака, доля

которого составляет, по данным разных авторов, от 2 до 5 % всех случаев злокачественных новообразований у взрослых и более 90 % всех новообразований почки

[1–4]. Только 70 % больных доживают до 5-летнего рубежа, так как из-за скудности клинической картины на момент постановки диагноза у 1/3 пациентов уже имеются отдаленные метастазы, ухудшающие прогноз [5, 6].

Единственным методом лечения рака почки остается хирургический из-за его резистентности к традиционной химиотерапии и лучевой терапии. С ростом частоты применения лапароскопии выполнение органосохраняющей операции при опухоли почки стало одной из самых важных задач уролога наряду с улучшением отдаленных онкологических и функциональных результатов [7, 8]. Однако расположение опухоли в воротах почки или ее интрасинусная локализация традиционно считаются относительными противопоказаниями к проведению органосохраняющей операции из-за близости магистральных сосудов и риска ухудшения результатов операции вследствие длительного воздействия тепловой ишемии. Такую локализацию имеют интрасинусные образования почек, частота которых составляет около 6–7 % [9, 10]. В то же время частичная нефрэктомия (энуклеация и энуклеорезекция) остается стандартом лечения образований почек и по эффективности считается эквивалентной резекции и радикальной нефрэктомии [11].

Целью настоящего исследования стал сравнительный анализ эффективности энуклеации, энуклеорезекции и резекции при интрасинусных новообразованиях почки.

Материалы и методы

За 2013–2017 гг. в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было выполнено 996 операций при опухолях почки, в том числе 602 (60,4 %) органосохраняющие. В 55 случаях (5,5 % всех операций и 9,1 % всех органосохраняющих вмешательств) диагностированы интрасинусные опухоли.

Среди пациентов с интрасинусными новообразованиями почек было 36 (65,5 %) мужчин и 19 (34,5 %) женщин. Их возраст варьировал от 28 до 74 лет (в среднем $54,0 \pm 11,6$ года, медиана 54 года). У 57 % пациентов опухоль локализовалась в левой почке, у 36 % — в правой; в 7 % случаев опухоли выявлены с 2 сторон либо была поражена единственная почка.

В 44 % случаев опухоль диагностирована на стадии T1a, в 38 % — T1b, в 14 % — T2, в 4 % — T3. Наиболее частым гистологическим вариантом опухоли был светлоклеточный рак (73 %); другие варианты (хромофобный, папиллярный, смешанный рак, онкоцитомы, ангиомиолипома) диагностированы в 27 % случаев.

Дизайн исследования предусматривал сравнительный анализ результатов 2 основных способов хирургического лечения: 1) энуклеации и энуклеорезекции ($n = 28$), 2) резекции ($n = 27$). Абсолютные показания к проведению органосохраняющих операций (единст-

венная почка, синхронные опухоли) выявлены у 7 % пациентов, относительные показания (мочекаменная болезнь, кисты и др.) — у 20 %, в остальных случаях показания были электротивными.

Обе группы были статистически сопоставимы по полу, возрасту пациентов, локализации и объему опухоли, клинической картине, а также по фоновой скорости клубочковой фильтрации, C-индексу и оценке по шкалам RENAL nephrometry score [12], PADUA classification [13] (см. таблицы).

В динамике оценивали клиническую картину (жалобы, анамнез, общесоматический статус, включая артериальное давление, частоту сердечных сокращений, температуру тела), оценку по шкалам RENAL, PADUA, C-индекс, результаты ультразвукового исследования, компьютерной или магнитно-резонансной томографии, показатели общего и биохимического анализа крови, скорость клубочковой фильтрации, данные гистологического исследования.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программного обеспечения SPSS 20.0 с применением параметрических и непараметрических критериев оценки статистической значимости. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Качественные параметры описаны в виде частот (абс., %), количественные — в виде медианы (Me), нижнего (25 %) и верхнего (75 %) квартилей, если параметр имел распределение, далекое от нормального. Для сравнения 2 независимых непараметрических выборок использовали критерий Манна–Уитни, для сравнения 2 связанных непараметрических выборок — критерий Уилкоксона. Качественные переменные сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона (анализа таблиц сопряженности). Корреляционный анализ выполнен по методу Пирсона и Спирмана.

Результаты

Длительность тепловой ишемии при выполнении энуклеации и энуклеорезекции составила 11,5 [0; 18] мин, при резекции — 13 [12; 20] мин, что в среднем на 13 % больше. При энуклеациях и энуклеорезекциях в 3,5 раза чаще ишемия продолжалась менее 10 мин; при резекциях в 1,5 раза чаще ишемия продолжалась более 20 мин (рис. 1).

Выявленные различия демонстрируют преимущество органосохраняющих операций. Так, в условиях «нулевой» ишемии (zero-ischemia), т. е. без перекрытия кровотока, энуклеации проводили в 5,3 раза чаще, чем резекции (39,9 % против 7,4 %, $p < 0,05$).

Интрапаренхиматозное клипирование ветвей сегментарных сосудов, особенно артериальных ветвей, выполняли в 3 раза чаще при энуклеациях и энуклеорезекциях, чем при резекциях (71,4 % против 22,2 %; $p < 0,05$). Это связано с лучшей визуализацией сосудов, питающих опухоль, при работе в бессосудистой зоне

Характеристика пациентов, перенесших энуклеацию, энуклеорезекцию и резекцию почки
Characteristics of the patients who underwent kidney enucleation, enucleoresection, and resection

Показатель Indicator	Пациенты, перенесшие энуклеацию и энуклеорезекцию (n = 28) Patients who underwent kidney enucleation, enucleoresection (n = 28)	Пациенты, перенесшие резекцию (n = 27) Patients who underwent resection (n = 27)	Статистическая значимость различий p Statistical significance p
Пол*: Gender*: мужской male женский female	21 (75,0) 7 (25,0)	15 (55,6) 12 (44,4)	0,133
Возраст**, лет Age**, years	55 [46; 64]	57 [43; 61]	0,637
Стадия опухоли по TNM*: TNM staging*: T1a T1b T2 T3	6 (21,4) 4 (14,3) 1 (3,6) 17 (60,7)	3 (11,1) 5 (18,5) 0 19 (70,4)	0,426
Боль*: Pain*: нет no есть yes	23 (82,1) 5 (17,9)	24 (88,9) 3 (11,1)	0,374
Гематурия*: Hematuria*: нет no есть yes	26 (92,9) 2 (7,1)	25 (92,6) 2 (7,4)	0,681
Скорость клубочковой фильтрации при поступлении**, мл/мин Glomerular filtration rate at admission**, ml/min	91,5 [67,5; 105]	83,0 [63; 105]	0,893
Объем опухоли**, см ³ Tumor volume**, cm ³	26,5 [15,7; 52,8]	30,9 [17,2; 53,5]	0,602
C-индекс** C-index**	1,33 [1,22; 1,56]	1,50 [1,17; 1,82]	0,483
RENAL**	10 [8; 10]	10 [8; 10]	0,606
PADUA**	11 [10; 12]	11 [10; 12]	0,701

* Данные представлены в виде абсолютного и относительного числа случаев (абс. (%)).

** Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [25 %; 75 %]).

* The data is presented as absolute and relative number of cases (abs. (%)).

** The data is presented as median, the upper and lower quartiles (Me [25 %; 75 %]).

вдоль псевдокапсулы опухоли. Число клипированных сегментарных веток при выполнении энуклеаций и энуклеорезекций равнялось 1 — у 53,6 % пациентов, 2 — у 3,6 %, 3 и более — у 10,7 %, при выполнении резекций — у 14,8; 7,4 и 3,7 % соответственно.

Группы статистически не различались по объему кровопотери во время операции, который в среднем

составил 200 мл. Хотя максимальный объем кровопотери в группе энуклеаций и энуклеорезекций составил 500 мл, а в группе резекций — 1600 мл, объем кровопотери >350 мл зарегистрирован в группе энуклеаций и энуклеорезекций в 28,6 % случаев, а в группе резекций — в 11,1 % случаев, однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

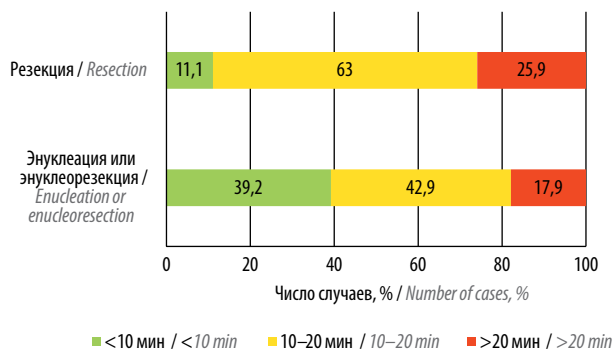


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от длительности тепловой ишемии во время операции. Все различия статистически значимы ($p < 0,05$; критерий χ^2)

Fig. 1. Patient distribution by warm ischemic time during the surgery. All differences are statistically significant ($p < 0.05$; χ^2 test)

Отмечалась тенденция к уменьшению объема кровопотери при осуществлении интрапаренхиматозного клипирования сегментарных сосудов. Так, клипирование сегментарных ветвей при выполнении энуклеаций позволило сократить на 15 % число больших (>200 мл) кровопотерь (с 75 до 60 %), а при выполнении резекций – на 12 % (с 55 до 43 %).

Проведение органосохраняющих операций позитивно отразилось на частоте различных осложнений. Так, интраоперационные осложнения при энуклеациях и энуклеорезекциях не были зарегистрированы ни в одном случае, при резекциях – в 11 % случаев. В послеоперационном периоде осложнения (кровотечение в мочевые пути, мочевые свищи, потребовавшие стентирования мочеточника или нефрэктомии) развились у 1 (3,6 %) пациента, перенесшего энуклеацию, и у 6 (22,2 %) пациентов, перенесших резекцию (рис. 2). Корреляционный анализ показал, что частота осложнений положительно коррелирует с размером опухоли ($r = 0,271$; $p < 0,05$), стадией pTNM ($r = 0,255$; $p < 0,05$) и отрицательно коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации ($r = -0,253$; $p < 0,05$).

Скорость клубочковой фильтрации статистически значимо снижалась в обеих группах, что свидетельствует о нарастании выраженности хронической дисфункции почек. В среднем через 24 ч после операции она

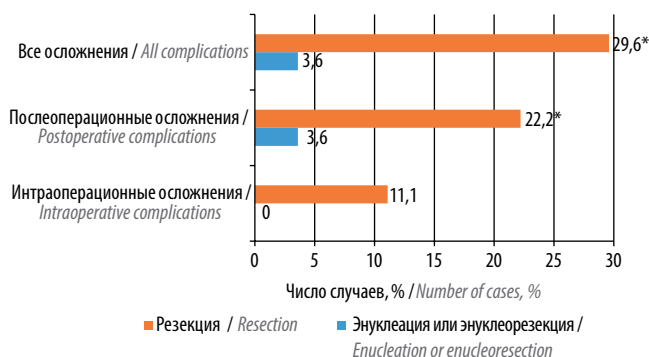


Рис. 2. Частота интра- и послеоперационных осложнений. *Различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$; критерий χ^2)

Fig. 2. Frequency of intra- and postoperative complications. *Indicated statistically significant differences between the groups ($p < 0.05$; χ^2 test)

уменьшилась на 14 %, а спустя 6 мес – на 21 %. У 40 % оперированных пациентов через 6 мес скорость клубочковой фильтрации была ниже 60 мл/мин. Средние значения этого показателя в группе энуклеаций и энуклеорезекций при поступлении, через 24 ч после операции и через 6 мес после операции составили 91, 76 и 70 мл/мин (снижение в 1,3 раза в течение 6 мес, $p < 0,05$, критерий Уилкоксона), а в группе резекций – соответственно 83, 74, 69 мл/мин ($p < 0,05$). Во всех точках исследования группы статистически не различались по данному показателю.

Заключение

При энуклеации и энуклеорезекции, в отличие от резекции, длительность тепловой ишемии меньше. В некоторых случаях применение техники энуклеации и энуклеорезекции позволяет выполнить операцию в условиях «нулевой» ишемии. Использование данной техники хирургического лечения снижает число интра- и послеоперационных осложнений. Следовательно, органосохраняющие операции можно считать методом выбора при хирургическом лечении интрасинусных образований почки. В то же время установлено, что частота осложнений коррелирует с размером и стадией опухоли, с выраженностью дисфункции почек, что необходимо учитывать при выборе операционного пособия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Калпинский А.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. Проект. М., 2004. С. 3. Доступно по: <http://oncology-association.ru/docs/clinical-recommend-rak-pochki.pdf>. [Alekseev B.Ya., Volkova M.I., Kalpinsky A.S. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of kidney cancer. Project. Moscow, 2004. P. 3. Available at: <http://oncology-association.ru/docs/clinical-recommend-rak-pochki.pdf>. (In Russ.)].
- Москвина Л.В., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г., Франк Г.А. Новые подходы к классификации, градации и прогнозу почечно-клеточного рака. Архив патологии 2014;76(2):60–70. [Moskvina L.V., Andreeva Yu.Yu., Mal'kov P.G., Frank G.A. New approaches to the classification, grading, and prognosis of renal cell carcinoma. Arkhiv Patologii = Archive of Pathology 2014;76(2): 60–70. (In Russ.)].
- Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64(1):9–29. DOI: 10.3322/caac.21208. PMID: 24399786.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality

- worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210. PMID: 25220842.
5. Gupta K., Miller J.D., Li J.Z. et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;34(3):193–205. DOI: 10.1016/j.ctrv.2007.12.001. PMID: 18313224.
 6. Leibovich B.C., Lohse C.M., Crispen P.L. et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;183(4):1309–15. DOI: 10.1016/j.juro.2009.12.035. PMID: 20171681.
 7. Shah P.H., Moreira D.M., Okhunov Z. et al. Positive surgical margins increase risk of recurrence after partial nephrectomy for high risk renal tumors. *J Urol* 2016;196(2):327–34. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.075. PMID: 26907508.
 8. Zhang M., Zhao Z., Duan X. et al. Partial versus radical nephrectomy for T1b–2N0M0 renal tumors: A propensity score matching study based on the SEER database. *PLoS One* 2018;13(2):e0193530. DOI: 10.1371/journal.pone.0193530. PMID: 29489911.
 9. Gill I.S., Colombo J.R. Jr, Frank I. et al. Laparoscopic partial nephrectomy for hilar tumors. *J Urol* 2005;174(3):850–3. DOI: 10.1097/01.ju.0000169493.05498.c3. PMID: 16093968.
 10. George A.K., Herati A.S., Rais-Bahrami S. et al. Laparoscopic partial nephrectomy for hilar tumors: oncologic and renal functional outcomes. *Urology* 2014;83(1):111–5. DOI: 10.1016/j.juro.2013.08.059. PMID: 24119677.
 11. Minervini A., Vittori G., Salvi M. et al. Analysis of surgical complications of renal tumor enucleation with standardized instruments and external validation of PADUA classification. *Ann Surg Oncol* 2013;20(5):1729–36. DOI: 10.1245/s10434-012-2801-9. PMID: 23263701.
 12. Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: A comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182(3):844–53. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.035. PMID: 19616235.
 13. Ficarra V., Novara G., Secco S. et al. Pre-operative aspects and dimensions used for an anatomical (P.A.D.U.A.) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009;56(5):786–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.040. PMID: 19665284.

Вклад авторов

Е.В. Шпотъ: разработка дизайна исследования, хирургическое лечение больных, анализ полученных данных (включая статистический), написание текста статьи;
Г.А. Машин: разработка дизайна исследования, хирургическое лечение больных, анализ полученных данных (включая статистический), написание текста статьи;
Л.М. Рапопорт: разработка дизайна исследования, хирургическое лечение больных, анализ полученных данных (включая статистический).
Д.Г. Цариченко: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных (включая статистический);
А.Д. Кудрявцев: получение данных для анализа.

Authors' contributions

E.V. Spot': developing the research design, surgical treatment, analysis of the obtained data (including statistics), article writing;
G.A. Mashin: developing the research design, surgical treatment, analysis of the obtained data (including statistics), article writing;
L.M. Rapoport: developing the research design, surgical treatment, analysis of the obtained data (including statistics);
D.G. Tsarichenko: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data (including statistics);
A.D. Kudryavtsev: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Шпотъ / E.V. Spot': <https://orcid.org/0000-0003-1121-9430>
Г.А. Машин / G.A. Mashin: <https://orcid.org/0000-0002-6679-5980>
Л.М. Рапопорт / L.M. Rapoport: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>
Д.Г. Цариченко / D.G. Tsarichenko: <https://orcid.org/0000-0002-3608-8759>
А.Д. Кудрявцев / A.D. Kudryavtsev: <https://orcid.org/0000-0003-4277-1957>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Андрология и генитальная хирургия» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблицы не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу androur@yandex.ru с пометкой «Ответственному секретарю» с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.