



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**²¹
ТОМ 20

ЖУРНАЛ «АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ»
ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ ВЕДУЩИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ
НАУЧНЫХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ,
РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ
КОМИССИЕЙ (ВАК) ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ ОСНОВНЫХ

НАУЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ КАНДИДАТА
И ДОКТОРА НАУК.
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В НАУЧНУЮ ЭЛЕКТРОННУЮ
БИБЛИОТЕКУ И РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС НАУЧНОГО

ЦИТИРОВАНИЯ (РИНЦ), ИМЕЕТ
ИМПАКТ-ФАКТОР, ЗАРЕГИСТРИРОВАН
В CROSSREF, СТАТЬИ ИНДЕКСИРУЮТСЯ
С ПОМОЩЬЮ ИДЕНТИФИКАТОРА
ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА (DOI).

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



Главная задача журнала – предоставить актуальную, основанную на принципах доказательной медицины информацию по всем проблемам андрологии, урологии, вопросам бесплодия.

Журнал адресован широкой врачебной аудитории – урологам, андрологам, пластическим хирургам, детским хирургам, сексологам, цитологам, гистологам, морфологам, репродуктологам, дерматовенерологам, эндокринологом, детским урологам-андрологам, врачам смежных специальностей.

В журнале публикуются результаты клинических исследований, научные обзоры, описания клинических случаев, лекции для практических врачей, редакционные статьи.

ИЗДАЕТСЯ С 2000 Г.

Учредитель:
Профессиональная ассоциация
андрологов России

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 М.А. Андросова
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
А.В. Донских, +7 (499) 929-96-19,
a.donskih@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.
2020. Том 21. №3. 1–80

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 91731.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020
Сдано в печать: 00.10.2020.
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор». 127273, Москва,
Сигнальный проезд, 19.
Тираж 4000 экз. Бесплатно.
www.agx.abvpress.ru

ТОМ 21
№ 3
2 0 2 0



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)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

Сапожкова Жанна Юрьевна, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, цитолог, заведующий клинико-диагностической лабораторией Подольского диагностического центра (Подольск, Россия), руководитель Международной школы цитологии (Москва, Россия)

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Наумов Никита Петрович, главный уролог второго медицинского округа Московской области, ученый секретарь Профессиональной ассоциации андрологов России, уролог-андролог ГБУЗ МО «Орехово-Зуевская центральная городская больница» (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)

Капто Александр Александрович, заведующий кафедрой урологии АНО ДПО «Центр обучения медицинских работников», руководитель центра андрологии многопрофильного медицинского холдинга «СМ-Клиника» (Москва, Россия)

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)

Почерников Денис Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Иваново, 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)

Цариченко 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 клинической лабораторной диагностики

Сапожкова Жанна Юрьевна, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, цитолог, заведующий клинико-диагностической лабораторией Подольского диагностического центра (Подольск, Россия), руководитель Международной школы цитологии (Москва, Россия)

Соснин Дмитрий Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, 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 г. Москве и Московской области (Москва, Россия)

Секция нейроандрологии

Жуков Олег Борисович, член-корреспондент РАЕН, заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (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)

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

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

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

THE JOURNAL "ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY" IS PUT ON THE HIGHER ATTESTATION COMMISSION (HAC) LIST OF LEADING PEER-REVIEWED SCIENTIFIC PERIODICALS

RECOMMENDED TO PUBLISH THE BASIC RESEARCH RESULTS OF CANDIDATE'S AND DOCTOR'S THESES. THE JOURNAL IS INCLUDED IN THE SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY AND THE RUSSIAN SCIENCE CITATION INDEX

(RSCI) AND HAS AN IMPACT FACTOR; IT IS REGISTERED IN THE CROSSREF; ITS PAPERS ARE INDEXED WITH THE DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI).

ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL



The main goal of the journal is to present up-to-date information based on the principles of evidence-based medicine on all problems of andrology, urology, infertility.

The journal is addressed to a wide medical audience: urologists, andrologists, plastic surgeons, pediatric surgeons, sexologists, cytologists, histologists, morphologists, fertility specialists, dermatologists, endocrinologists, pediatric urologists and andrologists, professionals in related fields.

The journal publishes results of clinical studies, scientific reviews, case reports, lectures for practicing doctors, editorials.

VOL. 21
№ 3
2 0 2 0

FOUNDED IN 2000

Founder:
Professional Association
of Andrologists of Russia

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 M.A. Androsova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova

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

Project Manager
A.V. Donskih, +7 (499) 929-96-19,
a.donskih@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.

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

Andrology and Genital Surgery.
2020. Vol. 21. No 3. 1–80

© PH "ABV-Press", 2020
Submitted: 00.10.2020.
Pressa Rossii catalogue index: 91731
Printed at the Mediacolor LLC.
19, Signalnyy Proezd, Moscow,
127273.
4000 copies. Free distribution.

www.agx.abvpress.ru



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 the Urology Department at 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)

SCIENCE EDITOR

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 the Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Sapozhkova Zhanna Yu., MD, PhD, Head, Senior Lecturer at the International Cytology School (Moscow, Russia), Head of the Clinical Lab, doctor/cytologist at the Podolsk Private Medical Center (Podolsk, Russia)

COORDINATING EDITOR

Naumov Nikita P., Chief Urologist of the 2nd Medical District of the Moscow Region, Scientific Secretary of the Professional Association of Andrologists of Russia, Urologist of the Orekhovo-Zuevo Central City Hospital (Orekhovo-Zuevo, Russia)

EDITORIAL BOARD

Section of andrological urology

Bezrukov Evgeniy A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the 1st Department of Urology at 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 the 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 the Endoscopic Urology Department of the RUDN University (Moscow, Russia)

Kapto Alexandr A., Head of the Andrology Center at the SM-Clinic multidisciplinary medical holding company, Head of the Department of Urology at the Center for the Training of Medical Workers (Moscow, Russia)

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 the Urology Department at 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 the Urology Department at 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)

Pochernikov Denis G., MD, PhD, Docent of Urology Department of the Intermediate Level Surgery and Urology of Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Ivanovo, Russia)

Khvorov Vladimir V., MD, PhD, DSc, Docent of the Urology Department of the Medical Institute of Postgraduate Medical Education, Head of the 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 the Urology Department at 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 clinical laboratory diagnostics

Sapozhkova Zhanna Yu., MD, PhD, Head, Senior Lecturer at the International Cytology School (Moscow, Russia), Head of the Clinical Lab, doctor/cytologist at the Podolsk Private Medical Center (Podolsk, Russia)

Sosnin Dmitriy Yu., MD, PhD, Professor of the Department of faculty therapy No. 2, occupational pathology and clinical laboratory diagnostics at the E.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Perm, Russia)

Section of genital surgery

Adamian Ruben T., MD, Professor, Head of the Department of 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 the Clinical Endocrinology Department of the Faculty of Doctors Improvement, Head of Therapeutic Endocrinology Department of the M.F. Vladimirsky 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 at 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 the Pediatric Surgery Department, responsible for the Pediatric Surgery Course at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of the Outpatient Surgery Center at 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 the 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 the 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 at 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 the Department of Healthcare Administration and Economics – Center for Healthcare Policy of the National Research University "Higher School of Economics" (Moscow, Russia)

Plutnitsky Andrey N., MD, PhD, Professor of the Healthcare and Public Health Department of the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute of the Moscow Health Department, Head of the Regional Office of the 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, Head of the Department of Radiation Methods of Diagnosis and Treatment 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)

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

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

Evdokimov Valery V., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher at the 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 the 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 the 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 the 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

Мировая андрология в Интернете	12
--------------------------------------	----

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

С.Л. Коварский, Н.А. Агеева, А.И. Захаров, Л.Б. Меновщикова, З.З. Соттаева, Т.А. Складорова, А.Н. Текотов, Ю.В. Петрухина, К.А. Струянский

Вазоуретеральный конфликт как причина гидронефроза у детей (обзор литературы)	13
---	----

М.Н. Рустамов, А.З. Винаров, Л.М. Рапопорт, А.З. Мифтахов, Р.Ф. Ахтямов

Болезненная эякуляция: эпидемиология, этиология, коррекция (обзор литературы)	23
---	----

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Д.В. Прометной, А.Д. Майоров, М.В. Быков, В.О. Федюшкина, П.Е. Анчутин, А.Д. Парафийник, С.А. Разумов

Сравнительная характеристика анестезии с использованием оригинального и неоригинального препаратов севофлурана при урологических операциях у детей: результаты проспективного исследования.	30
--	----

И.Ю. Кан, М.И. Ягубов, Н.Д. Кибрик

Особенности обсессивного аутоэротического поведения у мужчин	38
--	----

А.О. Седова, М.И. Штаут, Е.Е. Брагина, С.А. Репина, Т.М. Сорокина, Л.Ф. Курило, В.Б. Черных

Комплексное сперматологическое обследование пациентов с муковисцидозом без обструкции семявыносящих путей.	44
---	----

В.В. Евдокимов, Н.К. Исаев, В.Б. Туровецкий

Воздействие пирувата на сперматозоиды человека <i>in vitro</i>	56
--	----

Ю.В. Первова, Т.В. Старикова

Влияние экзогенных и эндогенных факторов на мужскую фертильность	61
--	----

З.А. Кадыров, В.С. Степанов, М.В. Фаниев

Возможности энтомологических лекарств в симптоматической и патогенетической терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического абактериального простатита	69
---	----

ВЕСТНИК ЖУРНАЛА

Н.П. Гончаров

Оксид азота (NO): физиология и метаболизм (лекция)	75
--	----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	80
------------------------------	----



CONTENTS

World andrology on the Internet	12
---------------------------------------	----

REVIEW

S.L. Kovarsky, N.A. Ageeva, A.I. Zakharov, L.B. Menovshchikova, Z.Z. Sottaeva, T.A. Sklyarova, A.N. Tekotov, Yu.V. Petrukhina, K.A. Struyansky

Vascular-ureteral conflict as a cause of hydronephrosis in children (review)	13
--	----

M.N. Rustamov, A.Z. Vinarov, L.M. Rapoport, A.Z. Miftakhov, R.F. Akhtyamov

Painful ejaculation: epidemiology, etiology, correction (review)	23
--	----

ORIGINAL REPORT

D.V. Prometnoy, A.D. Mayorov, M.V. Bykov, V.O. Fedyushkina, P.E. Anchutin, A.D. Parafiyuk, S.A. Razumov

Comparative characteristics of original and non-original sevoflurane in urological operations in children: a prospective study results	30
--	----

I. Yu. Kan, M.I. Yagubov, N.D. Kibrik

Features of obsessive autoerotic behavior in men.	38
--	----

A.O. Sedova, M.I. Shtaut, E.E. Bragina, S.A. Repina, T.M. Sorokina, L.F. Kurilo, V.B. Chernykh

Comprehensive semen examination in cystic fibrosis patients without seminal ducts obstruction.	44
---	----

V.V. Evdokimov, N.K. Isaev, V.B. Turovetsky

Effect of pyruvate on human sperm <i>in vitro</i>	56
---	----

Yu.V. Pervova, T.V. Starikova

Effects of exogenic and endogenic factors on male fertility	61
---	----

Z.A. Kadyrov, V.S. Stepanov, M.V. Faniev

Possibilities of entomological drugs in the symptomatic and pathogenetic therapy of benign prostatic hyperplasia and chronic abacterial prostatitis.	69
---	----

BULLETIN OF THE JOURNAL

N.P. Goncharov

Nitric oxide (NO): physiology and metabolism (lecture)	75
--	----

INFORMATION FOR AUTHORS	80
-------------------------------	----

МИРОВАЯ АНДРОЛОГИЯ В ИНТЕРНЕТЕ

ДАЙДЖЕСТ МИРОВЫХ СТАТЕЙ ПО АНДРОЛОГИИ И «ЖИВАЯ ХИРУРГИЯ»

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.



Lifelong cell – cell interactions in the testis: a driver for male fertility. Summary of the XXVth North American Testis Workshop
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12833>



The European Academy of Andrology (EAA) ultrasound study on healthy, fertile men: clinical, seminal and biochemical characteristics
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12808>



Rebuilding the human testis *in vitro*
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12710>



Does the FSHB c.-211G>T polymorphism impact Sertoli cell number and the spermatogenic potential in infertile patients?
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12777>



Testicular organoids to study cell – cell interactions in the mammalian testis
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12680>



Vitamins combined with traditional Chinese medicine for male infertility: a systematic review and meta-analysis
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12787>



Potential use of stem cells for fertility preservation
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12713>



Testicular ultrasound score: a new proposal for a scoring system to predict testicular function
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12822>



European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12770>



Genetic diagnosis and sperm retrieval outcomes for Chinese patients with congenital bilateral absence of vas deferens
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12769>



The role of partial orchidectomy in the management of small testicular tumours: fertility and endocrine function
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12786>



Teratozoospermia: Its association with sperm DNA defects, apoptotic alterations, and oxidative stress
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12778>



Is the primary AZFc duplication a potential risk for male infertility? A systematic review and meta-analysis
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12800>

Вазоуретеральный конфликт как причина гидронефроза у детей (обзор литературы)

С.Л. Коварский^{1,2}, Н.А. Агеева¹, А.И. Захаров², Л.Б. Меновщикова^{1,2}, З.З. Соттаева^{1,2}, Т.А. Скларова²,
А.Н. Текотов^{1,2}, Ю.В. Петрухина^{1,2}, К.А. Струянский^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 123001 Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15

Контакты: Наталья Андреевна Агеева natali-doc@list.ru

Обзор отечественной и зарубежной научной литературы посвящен актуальной проблеме педиатрии — врожденному гидронефрозу, причиной которого является наличие aberrantного сосуда. Рассмотрены особенности диагностики и хирургического лечения гидронефроза. Подробно проанализированы показания к неразобигающей пиелопластике типа vascular hitch и описаны особенности ее выполнения.

Ключевые слова: гидронефроз, aberrantный сосуд, вазопексия, лапароскопия, дети, перемежающийся гидронефроз, почечная колика, морфология, инструментальная диагностика

Для цитирования: Коварский С.Л., Агеева Н.А., Захаров А.И. и др. Вазоуретеральный конфликт как причина гидронефроза у детей (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):13–22.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-13-22



Vascular-ureteral conflict as a cause of hydronephrosis in children (review)

S.L. Kovarsky^{1,2}, N.A. Ageeva¹, A.I. Zakharov², L.B. Menovshchikova^{1,2}, Z.Z. Sottaeva^{1,2}, T.A. Sklyarova², A.N. Tekotov^{1,2},
Yu.V. Petrukhina^{1,2}, K.A. Struyansky^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Ministry of Health of Russia;
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²N.F. Filatov Children's City Hospital, Moscow Healthcare Department; 15 Sadovaya-Kudrinskaya, Moscow 123001, Russia

A review of the domestic and foreign scientific literature is devoted to an actual problem of pediatrics — congenital hydronephrosis, the cause of which is an aberrant vessel. The features of the diagnosis of the vessel and methods of surgical treatment are considered. The technique and indications for non-dismembered pyeloplasty “vascular hitch” are analyzed in detail.

Key words: hydronephrosis, aberrant vessel, vasopexy, laparoscopy, children, intermitting hydronephrosis, renal colic, morphology, instrumental diagnostics

For citation: Kovarsky S.L., Ageeva N.A., Zakharov A.I. et al. Vascular-ureteral conflict as a cause of hydronephrosis in children (review). Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2020;21(3):13–22. (In Russ.).

Введение

Врожденный гидронефроз — наиболее распространенная обструктивная уропатия. Его частота составляет 1 случай на 1500–1800 новорожденных. Основной причиной врожденного гидронефроза считается внутренняя патология стенки мочеточника, которая проявляется дисплазией и образованием зоны стеноза в области пиелоуретерального сегмента. Но в последнее время все большее внимание уделяется наиболее

частой и спорной внешней причине гидронефроза — наличию aberrantного сосуда [1–4].

Связь aberrantного сосуда с гидронефрозом у детей впервые упоминается в научной литературе в 1842 г. [5]. Подробное описание этой связи дал Чарльз Мейо в 1909 г. Он сообщил о наличии aberrantного сосуда, идущего к нижнему полюсу почки и сдавливающего пиелоуретеральный сегмент с нарушением его проходимости.

Частота выявления aberrантного сосуда, по данным A. Rigas и соавт., составляет 18,5 % среди детей всех возрастных групп. Однако она значительно возрастает (до 30–52 %) среди детей старшего возраста [6].

Анатомические предпосылки формирования нижнеполусного сосуда

На 4-й неделе эмбрионального развития происходит образование первичной почки — мезонефроса. По данным F.T. Graves, мезонефрос питают мезонефральные артерии, количество которых варьирует от 10 до 30. На 7–8-й неделе развития созревающая почка (метанефрос) поднимается в забрюшинном пространстве с уровня малого таза до поясничного уровня. Во время этого подъема и вращения почку питают сегментированные сосуды, отходящие от аорты и расположенные в виде лестницы. Одна из мезонефральных ветвей на уровне 2-го поясничного позвонка становится постоянной почечной артерией, в то время как остальные сегментированные сосуды претерпевают редукцию. Если на этом этапе эмбрионального развития возникает сбой, то происходит редукция не всех мезонефральных ветвей, что ведет к образованию добавочных сосудов [7, 8].

Нарушение этих сложных процессов, происходящих в рамках эмбриогенеза, может обусловить неблагоприятное взаиморасположение почечного сосуда и мочеточника. Добавочный сосуд может захватывать пиелoureтеральный сегмент, нарушая отток мочи из лоханки в мочеточник [9].

Клинические особенности

Врожденный гидронефроз с внутренней обструкцией нередко не имеет внешних проявлений. В большей степени это объясняется современной антенатальной и ранней постнатальной диагностикой гидронефроза: пороки обнаруживают гораздо раньше развития клинических симптомов. Зачастую дилатацию чашечно-лоханочной системы выявляют в ходе профилактических осмотров и диспансеризации. При поздней манифестации гидронефроза, как правило у детей старшего возраста, высока вероятность наличия aberrантного сосуда [6, 10, 11].

Если причиной гидронефроза является aberrантный сосуд, клиническая картина заболевания имеет ряд клинических особенностей. В первую очередь, симптоматика носит интермиттирующий характер; чаще всего наблюдаются боли в животе и поясничной области. Нередко почечная колика сопровождается тошнотой и рвотой. Данный симптом встречается у 60–70 % детей с вазоуретеральным конфликтом.

Впервые такой симптом описал Йозеф Дитль в 1864 г. Он связал «кризис» абдоминальной боли со смещением почечных сосудов по отношению к мочеточнику, что в конечном итоге приводило к обструкции пиелoureтерального сегмента. Из-за быстрого

исчезновения болевого синдрома у большинства детей долгое время не выясняют причину его возникновения. Длительность «кризиса» в среднем составляет от 12 до 24 ч. Такая клиническая картина появляется впервые у детей в возрасте 7–10 лет.

В период боли у детей диагностировалось выраженное расширение лоханки и умеренная дилатация чашечек, которые значительно сокращались после купирования боли [2, 6, 12–15].

Однако известны случаи появления характерных симптомов гидронефроза в раннем возрасте. J.L. Homme и A.A. Foster описали такую обструкцию у мальчика 3 лет, у которого на протяжении 5 мес периодически (преимущественно в ночное время) возникала боль в животе (преимущественно в околопупочной области) и рвота. Приступ длился 4–6 ч. Только после неоднократного обращения в клинику была выполнена компьютерная томография почек, при которой диагностирован гидронефроз, вызванный aberrантным сосудом [16].

Именно в период болевого синдрома необходимо активно искать aberrантный сосуд — выполнять ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря, рентгеноурологическое обследование, даже если в ходе предыдущих исследований не были обнаружены отклонения со стороны мочевыделительной системы [17, 18].

Небольшая длительность приступа боли, схожесть симптомов гидронефроза с симптомами других патологий органов брюшной полости затрудняют диагностику этого заболевания и нахождение нижнеполусного сосуда, что может привести к гибели почки [19].

Диагностика

В педиатрической практике УЗИ считается методом выбора для первичной диагностики патологий мочевыделительной системы. С помощью УЗИ можно определить степень расширения коллекторной системы почки, оценить состояние паренхимы почки, в режиме доплерографии исследовать почечный кровоток и подсчитать индекс резистентности [4, 20, 21].

Современные аппараты для УЗИ позволяют диагностировать врожденный гидронефроз начиная со II триместра беременности.

Ассоциация фетальной урологии (Society for Fetal Urology) накопила самый большой опыт антенатальной диагностики гидронефроза, на основе которого разработала рекомендации по ведению детей в постнатальном периоде.

По мнению многих авторов, антенатально выявляют гидронефроз чаще при внутренней обструкции [11, 22–24]. Так, J.H. Ross и соавт. в 1996 г. сообщили, что у всех обследованных детей с внутренней обструкцией прилоханочного отдела мочеточника расширение лоханки было обнаружено антенатально [22].

При диагностике гидронефроза в постнатальном периоде нижнеполюсный сосуд выявлен в 30 % случаев. При широком внедрении дородового ультразвукового скрининга увеличилась частота диагностики гидронефроза. Но частота внутриутробного выявления гидронефроза, вызванного aberrантным сосудом, значительно меньше, чем гидронефроза, вызванного внутренней обструкцией. V.J. Rooks и R.L. Lebowitz антенатально диагностировали гидронефроз у 101 ребенка, но только у 11 из них причиной гидронефроза был aberrантный сосуд [11]. D.A. Weiss и соавт. обследовали 78 детей с вазоуретеральным конфликтом и антенатально обнаружили гидронефроз у 25,6 % из них [23]. Обобщая данные литературы, необходимо заключить, что частота внутриутробного выявления гидронефроза, вызванного aberrантным сосудом, варьирует от 11 до 26 % [12, 23, 24].

Однако S.F. Chiarenza и соавт. [25], C. Esposito и соавт. [2] считают, что у всех детей с вазоуретеральным конфликтом гидронефроз антенатально не выявляется.

Имеются сведения о том, что антенатально и постнатально диагностируемый гидронефроз I–II степени (по классификации Ассоциации фетальной урологии), который считался транзиторным и разрешался на 1-м году жизни, у ряда детей в более старшем возрасте может проявиться тяжелым гидронефрозом. D.K. Bowen и соавт. сообщили о таких тревожных случаях манифестации тяжелого гидронефроза, причиной которого является aberrантный сосуд [15]. A. Rigas и соавт. наблюдали 10 детей с выявленным антенатально гидронефрозом умеренной тяжести (ширина лоханки <15 мм), у которых в постнатальном периоде симптомы полностью исчезли. Однако 8 из 10 детей в возрасте 5–9 лет поступили в стационар с почечной коликой, а 2 ребенка — с гематурией, и при УЗИ было обнаружено значительное расширение лоханки (>25 мм), а в ходе операции было подтверждено наличие aberrантного сосуда [6].

Для поиска нижнеполюсного сосуда можно использовать режим цветовой доплерографии. С. Уеугас и соавт. [26] указывают на высокую (92,8 %) чувствительность доплеровского сканирования в выявлении сосудистой компрессии и оценке ее роли в развитии гидронефроза. Результаты такой диагностики верифицированы в ходе операции. L. Mearini и соавт. также сообщили о высокой (90,5 %) точности УЗИ в режиме цветной доплерографии в обнаружении aberrантного сосуда [27].

Но вместе тем авторы указывают, что точность результатов УЗИ в высокой степени зависит от квалификации и опыта выполняющего его специалиста, а также класса аппаратуры, что значительно снижает диагностическую ценность данного метода. Кроме того, вышеприведенным данным противоречат результаты других исследований. Например, A. Gupta и соавт. провели УЗИ в сосудистом режиме у 21 ребенка с вазоуретеральным конфликтом и ни в одном случае

не выявили aberrантный сосуд, хотя интраоперационно у всех детей он был обнаружен [13]. G.K. Kumar и соавт. также сообщили о низкой (12,5 %) чувствительности УЗИ в режиме доплерографии в определении aberrантного сосуда: он был обнаружен только у 1 из 8 детей [28].

Остается также спорным вопрос о возможностях доплерографии в выявлении нижнеполюсного сосуда у детей раннего возраста ввиду малого его диаметра.

При поступлении в стационар ребенка с болью в животе необходимо провести УЗИ почек и мочевыводящих путей. Фокусируясь только на возможной абдоминальной проблеме, врачи длительное время не замечают у такого пациента перемежающуюся дилатацию лоханки, что неизбежно ведет к нарушению функции почки.

Внутривенная урография на современном этапе развития диагностики гидронефроза уходит на второй план. Диагностическая ценность данного метода в выявлении aberrантного сосуда достаточно низкая. P. Menon и K.L. Narasimha изучили результаты внутривенной урографии у 20 детей со средним возрастом 7,9 года и установили, что у всех детей лоханка преимущественно была внутривисцерального типа, шаровидной формы, наблюдалось умеренное расширение чашечек, плоское дно лоханки [29].

Как один из методов обнаружения aberrантного сосуда W. Wang и соавт. использовали антеградную пиелографию. Этот метод позволяет заподозрить наличие сосуда по косвенным признакам — острому углу мочеточника сзади и ниже зоны пиелоретерального сегмента. Чувствительность метода составила 82,5 %, специфичность — 100 % (у данных пациентов интраоперационно подтверждено наличие aberrантного сосуда) [30].

Селективная ангиография почечной артерии впервые проведена в 1959 г. Данное исследование у детей проводится только под общим обезболиванием и несет большую лучевую нагрузку.

С развитием технологий стало возможно провести селективную катетеризацию aberrантного сосуда и выполнить трехмерную реконструкцию области пиелоретерального сегмента. Методика позволяет с высокой точностью воспроизвести сосудистую архитектуру, определить пространственные взаимоотношения мочеточника и aberrантного сосуда, выявить сегмент почки, который питает нижнеполюсный сосуд. Но данная методика не может быть рекомендована для рутинного использования, даже при подозрении на наличие aberrантного сосуда. В детском возрасте целесообразно заменить данное исследование на минимально инвазивные, такие как магнитно-резонансная и компьютерная томография, которые также характеризуются высокой точностью и несут меньшую лучевую нагрузку. В более старшем возрасте компьютерная томография с трехмерной реконструкцией может быть

выполнена без предварительной седации, тогда как селективная ангиография, напротив, возможна только под общей анестезией [31, 32].

Перспективной методикой обследования детей является функциональная магнитно-резонансная урография. Исследование не несет лучевой нагрузки и обладает достаточно высокой чувствительностью (от 66 до 71 %) в выявлении вазоуретерального конфликта [14, 33]. При этом нижнеполюсный сосуд определяют по критериям непрямой визуализации — по добавочной артерии, которая отходила от аорты или почечной артерии, сосуд пролегал через область пиелоуретерального сегмента, нередко оставляя сосудистый отпечаток на мочеточнике или деформируя проксимальный отдел мочеточника [23].

М. Косаоглу и S. Ince модифицировали данную методику и вводили контрастное вещество болюсно порциями при выполнении динамической магнитно-резонансной томографии. Вначале вводили 1/3 расчетной дозы контрастного препарата и оценивали собирательную систему почки; далее вводили оставшиеся 2/3 препарата и выполняли исследование в сосудистом режиме с артериальной и венозной фазой. Данный метод позволяет одновременно оценить степень гидронефроза и выявить нижнеполюсный сосуд [33].

К. R. Parikh при проведении магнитно-резонансной урографии установил интересный факт: во время исследования при наличии нижнеполюсного сосуда отмечалось поступление жидкости в проксимальный отдел мочеточника. На фоне вазоуретерального конфликта этот феномен встречался в 12 раз чаще, чем при внутренней обструкции [34].

М. С. Y. Wong и соавт. провели магнитно-резонансную томографию всем детям с клиникой перемежающегося гидронефроза и на основе результатов разработали протокол исследования, состоящий из 3 этапов: 1) морфологическое исследование до введения контрастного вещества; 2) функциональное исследование; 3) ангиоурографическое исследование с введением контрастного вещества. Точность выявления сосуда составила 89 % у детей с вазоуретеральным конфликтом (средний возраст 7,7 года) [14].

Компьютерная томография с ангиографией — один из ведущих методов выявления добавочного сосуда. Это доступное исследование, которое выполняется достаточно быстро и позволяет визуализировать aberrantный сосуд, определить его диаметр, пространственные взаимоотношения с пиелоуретеральным сегментом. Компьютерная томография с трехмерной реконструкцией — точный высокоэффективный метод обнаружения aberrantного сосуда, который дает возможность хирургу до операции выбрать тактику лечения. Чувствительность метода составляет от 90 до 100 %, специфичность — 100 % [35–37].

Достаточно спорным считается вопрос о том, какой добавочный сосуд становится причиной возникновения вазоуретерального конфликта.

B. R. Herts в 1996 г. для выявления причины гидронефроза использовал двухфазную спиральную компьютерную томографию с внутривенным введением контрастного вещества. В исследование вошли 20 пациентов, у 11 из которых выявлен aberrantный сосуд. Автор использовал следующие параметры для выявления сосуда: шаг 1,3–1,7 мм, ранняя фаза — 20–42 с, отсроченная фаза — 90–112 с от введения контрастного вещества. В ранней фазе определялось строение сосуда — артерия или вена. При диаметре >2 мм сосуд считался значимым и мог вызывать компрессию зоны пиелоуретерального сегмента [38].

I. Zeltser и соавт. считают сосуд патогенетически значимым уже при его наибольшем диаметре >1 мм и расположении в 5–6 мм от пиелоуретерального сегмента. Частота обнаружения нижнеполюсного сосуда в их исследовании составила 19,2 % [39].

Современным точным методом оценки функционального состояния почечной паренхимы служит нефросцинтиграфия. Опубликовано не так много работ, посвященных оценке изменений почечной функции при наличии нижнеполюсного сосуда. Существует два противоположных мнения по этому вопросу.

По мнению одних исследователей, при вазоуретеральном конфликте значительно ухудшается почечная функция, что обусловлено в первую очередь задержкой постановки диагноза. Вне приступа по данным УЗИ, как правило, выявляют лоханку внутривисцерального типа, что затрудняет диагностику и откладывает начало лечения гидронефроза. Однако по данным нефросцинтиграфии в 70 % таких случаев было диагностировано снижение почечной функции, причем в ряде наблюдений — до критических значений [2, 29].

H. W. Nacker и соавт. оценивали функцию почек, используя диуретическую ренографию. Дооперационные показатели почечной функции были выше у пациентов с внутренней обструкцией, однако после оперативного лечения лучшее восстановление почечной функции (на 15,4 %) отмечалось у пациентов с aberrantным сосудом [40].

Сторонники второй точки зрения, наоборот, заявляют о сохранности почечной функции при вазоуретеральном конфликте. Так, A. Gupta и соавт. наблюдали сохранение почечной функции, даже несмотря на более старший возраст детей [13]. A. Rigas и соавт. также сообщили о сохранности почечной функции; только у 15 % детей ее показатели были ниже нормальных значений, всего 2 детям потребовалась нефрэктомия [6].

Сохранение функции почки в большинстве случаев связывают с интермиттирующим характером гидронефроза и хорошим оттоком мочи в бессимптомные периоды [6, 13, 24].

Морфологическая картина

В настоящее время отсутствует общепринятое мнение о том, происходят ли изменения стенки мочеточника при наличии aberrантного сосуда без внутренней обструкции и отличается ли гистологическая картина изменений стенки мочеточника при внутренней и внешней обструкции.

Данных инструментальных исследований может оказаться недостаточно для того, чтобы установить, является ли aberrантный сосуд единственной причиной гидронефроза или он сочетается с патологией стенки мочеточника.

Анализ литературы показал, что во взглядах по этому вопросу царит хаос. Это еще раз подтверждает необходимость индивидуального подхода к выбору тактики хирургического лечения гидронефроза, вызванного aberrантным сосудом.

V. Ellerkamp и соавт. обследовали группу из 139 детей с пиелoureтеральной обструкцией, в том числе 39 детей, у которых причиной гидронефроза была сосудистая компрессия. Медиана возраста детей с aberrантным сосудом составила 5,5 года, с внутренней обструкцией — 11,5 мес. Образцы стенки мочеточника исследовались на наличие фиброза, мышечной гипертрофии и хронического воспаления. Статистически значимые различия между группами не были обнаружены [41].

Среди гистологических признаков внешней компрессии ряд авторов называет гипертрофию мышечных волокон в стенке мочеточника. J.H. Yіee и соавт. в 2010 г. в ходе слепого гистологического исследования на основании этих данных верно определили тип обструкции в 71 % образцов [42]. T. Mut и соавт. в 2016 г. обследовали 38 детей с внутренним стенозом и 18 детей с вазокомпрессией. Средний возраст в 1-й группе составил 7,1 мес, во 2-й — 12 лет. В образцах оценивали степень фиброза и строение мышечных волокон стенки мочеточника. По результатам гистологического исследования с окраской по Массону было установлено, что между группами не было статистически значимых различий в степени фиброза в стенке мочеточника, но гипертрофия мышечных волокон была более выраженной у пациентов с внешней компрессией [24]. J.W. Foote и соавт. помимо мышечной гипертрофии при aberrантном сосуде в 1/3 образцов выявили мышечную атрофию в стенке мочеточника [43].

M. Murakumo и соавт. обследовали 7 детей со стенозом пиелoureтерального сегмента и 4 ребенка с aberrантным сосудом, а также 7 детей без структурной патологии мочеточника. Авторы сделали заключение, что при внутренней обструкции значительно уменьшается плотность нервных волокон в мышечных слоях стенки мочеточника. Истощение нервных волокон приводит к их дисфункции и атрофии, увеличивается количество коллагеновых волокон в мышечных слоях, при этом происходит аномальное накопление

межклеточного и интерстициального коллагена. Эти изменения могут нарушить подвижность пиелoureтерального сегмента, что ведет к возникновению механической и функциональной обструкции. Количество нервных волокон в мышечном слое сократилось до 1/3 от нормы. В гистологических образцах мочеточника при внешней обструкции не обнаружено структурных различий по сравнению с образцами контрольной группы [44].

L. Richstone и соавт. исследовали серию гистологических образцов 95 пациентов разного возраста с гидронефрозом; нижнеполюсный сосуд был выявлен у 65 из них. Средний возраст пациентов составил 38 лет (диапазон 10–85 лет). В ходе исследования не обнаружена зависимость между выраженностью патологических изменений и возрастом пациентов. Микроскопическое исследование проводили после стандартного окрашивания гематоксилином и эозином. Ткань мочеточника была нормальной у 10 % пациентов без aberrантного сосуда и у 43 % пациентов с aberrантным сосудом. У пациентов с aberrантным сосудом статистически значимо реже наблюдались гистологически выявляемые изменения стенки мочеточника [45]. Учитывая эти данные, можно сделать вывод о том, что aberrантный сосуд может вызывать компрессию при отсутствии изменений в стенке мочеточника и быть единственной причиной гидронефроза.

R.R. Singh и соавт. также отметили, что при электронно-микроскопическом исследовании не выявлено существенных структурных изменений стенки мочеточника и нарушений распределения нервной ткани у пациентов с внешней обструкцией, тогда как у пациентов с внутренней обструкцией наблюдалось истончение мышечных пучков и плотные коллагеновые отложения [12].

Таким образом, большинство авторов пришло к выводу, что при вазоуретеральном конфликте отсутствуют критические изменения в стенке мочеточника, что позволяет в будущем после строгого отбора детей выполнять неразобшающую пиелопластику.

Хирургическое лечение

Гидронефроз у детей раннего возраста и гидронефроз, диагностированный в подростковом периоде, может возникать по разным причинам. В подростковом возрасте aberrантный сосуд выходит на 1-е место среди причин гидронефроза. Остается спорным вопрос лишь о том, может ли внешняя компрессия области пиелoureтерального сегмента быть единственной причиной гидронефроза.

При обструкции пиелoureтерального сегмента в большинстве случаев используют разобшающую пиелопластику.

В 1949 г. J.C. Anderson и W. Hynes впервые провели подобную операцию по собственной методике [46], которая в 1963 г. была модифицирована Я.Н. Кучерой. Прекрасные результаты лечения, сохранявшиеся в течение

длительного катамнестического наблюдения, продемонстрировали А. Rigas и соавт.: за 18 лет они выполнили 69 успешных операций Хайнса—Андерсона у детей с aberrантным сосудом [6].

До настоящего времени эта методика остается «золотым стандартом» лечения врожденного гидронефроза, обусловленного внутренней и внешней обструкцией. При нижнеполюсном сосуде формируют антевазальный анастомоз с перемещением сосуда на заднюю поверхность лоханки.

В настоящее время пиелопластику в основном осуществляют лапароскопическим методом. Однако возрос и интерес к малоинвазивным оперативным вмешательствам. Анализ результатов клинических, морфологических и диагностических процедур позволил сделать вывод о том, что в определенном числе случаев возможно перемещение сосуда без резекции области пиелоуретерального сегмента.

Перемещение нижнеполюсного сосуда в краниальном направлении без резекции лоханочно-мочеточникового сегмента впервые описал в 1951 г. J. Hellstrom [47]. Успеху этой методики способствует отсутствие внутренней обструкции при внешней компрессии aberrантным сосудом. Операция заключалась в перемещении aberrантного сосуда выше пиелоуретерального сегмента и фиксации его к лоханке сосудистыми адвентициальными швами.

T.L. Chapman в 1959 г. модифицировал методику J. Hellstrom и помещал aberrантный сосуд в муфту из передней части лоханки [48]. В то время операция не получила широкого распространения из-за низкого уровня развития диагностических методов, который не позволял исключить внутреннюю патологию стенки мочеточника.

C. Pesce и соавт. еще в 1999 г. сообщили о прекрасных результатах неразобщиющей пиелопластики у 61 ребенка с нижнеполюсным сосудом. Послеоперационный период протекал без рецидивов в 98 % случаев [49].

В 2006 г. лапароскопическую технику для фиксации aberrантного сосуда применили P. Godbole и соавт. у 13 пациентов [50]. Операцию выполняли с использованием 3 троакаров диаметром 5 мм. Средняя длительность операции составила 92 мин, срок нахождения в стационаре сократился до 24–36 ч. В отдаленном периоде разрешение обструкции наблюдалось в 95 % случаев.

Минимальный риск повреждения области пиелоуретерального сегмента, сокращение длительности операции считаются преимуществами вазопексии в детском возрасте.

Подробное описание лапароскопической транспозиции сосуда представили А. Sakoda и соавт. в 2011 г. [52]. Относительная простота выполнения при правильном отборе пациентов сделали эту операцию популярной среди многих зарубежных хирургов [4, 12,

51–53]. По мнению авторов, методика показана пациентам с клиникой перемежающегося гидронефроза начиная с подросткового возраста.

Таким образом, успешные результаты неразобщиющей пиелопластики получены, по разным данным, в 95–100 % случаев. У всех детей отсутствовал болевой синдром и отмечалось разрешение обструктивного синдрома [4, 12, 41, 49, 51, 54, 55].

T. Villemagne и соавт. сообщили о возникновении рецидива гидронефроза после вазопексии у 1 ребенка, но связали это с наличием антенатального гидронефроза, который может указывать на наличие сопутствующей патологии стенки мочеточника [51].

Для успешной фиксации сосуда необходимо соблюдать ряд условий, которые удалось определить по мере накопления опыта применения данной технологии.

Отбор детей начинается задолго до операционного стола. Клинический синдром является идеальной отправной точкой выявления aberrантного сосуда. На первый план выходит перемежающаяся боль в животе или поясничной области, тошнота, рвота. В период боли наблюдается выраженное расширение лоханки и умеренная дилатация чашечек, которые значительно сокращались после купирования боли.

Важным критерием возможности выполнения вазопексии считается отсутствие гидронефроза в антенатальном периоде. Даже легкая степень гидронефроза в антенатальном периоде и самостоятельное разрешение его в постнатальном периоде исключают возможность операции по перемещению сосуда [3, 4, 25, 50].

Интраоперационно возможность проведения вазопексии оценивают по следующим критериям:

- область пиелоуретерального сегмента без видимых изменений;
- сокращение лоханки после перемещения сосуда;
- опорожнение лоханки и отчетливая перистальтика в области пиелоуретерального сегмента после диуретического теста.

Одной из нерешенных проблем в лечении гидронефроза, вызванного aberrантным сосудом, остается диагностика сопутствующей внутренней патологии, которая может вносить свой вклад в нарушение оттока мочи [45]. Поиском методики, которая позволила бы диагностировать такую патологию, занимались многие исследователи. Предложены разные методы интраоперационной оценки наличия зоны стеноза в области пиелоуретерального сегмента.

Одним из первых и важнейших таких методов стал тест Витакера. J.M. Stern и соавт. обследовали 10 детей, у 6 из которых обнаружен aberrантный сосуд. Интраоперационно всем детям провели тест Витакера. У пациентов с aberrантным сосудом при его перемещении давление в почечной лоханке значительно снижалось,

что позволило предположить, что нижнеполюсный сосуд был единственной причиной гидронефроза. В группе пациентов с гидронефрозом и сопутствующей внутренней патологией после мобилизации области пиелoureтерального сегмента давление в лоханке не менялось [55].

C. Pesce и соавт. в 1999 г. предложили более простой в исполнении и весьма информативный тест — интраоперационную диуретическую пробу. Они обобщили свой 25-летний опыт хирургического лечения детей с наличием aberrантного сосуда ($n = 111$) и сделали вывод о необходимости проведения диуретического теста у больных с вазоуретеральным конфликтом. На основании теста внешняя обструкция выявлена у 61 ребенка, которым выполнена транспозиция сосуда. У 50 детей результат диуретического теста оказался сомнительным, и им выполнена разобщающая пиелопластика [49].

Многие авторы подтвердили главенствующую роль интраоперационного диуретического теста в принятии решения о возможности перемещения сосуда. Тест заключается во внутривенном введении физиологического раствора из расчета 20 мл/кг за 10–15 мин до мобилизации сосуда и последующем введении фуросемида в дозе 1 мг/кг. Если лоханка опорожнялась при перемещении сосуда в краниальном направлении и отмечалась нормальная перистальтика мочеточника, выполнялась неразобщающая пиелопластика [2, 25].

C. Esposito после проведения теста выполнил лапароскопическую фиксацию сосуда в модификации Charman у 51 ребенка (средний возраст 10,5 года). Послеоперационное наблюдение продолжалось от 12 до 96 мес. У всех детей симптомы полностью исчезли, снизилась степень тяжести гидронефроза и улучшилась почечная функция [2].

S.F. Chiarenza и соавт. провели лапароскопическую фиксацию сосудов у 30 из 35 детей с внешней обструкцией (средний возраст 7,5 года), исключив 5 детей после диуретического теста. Операция длилась 95 мин, пребывание в стационаре — 4 дня. Отдаленные результаты оценивали по прошествии 12–84 мес. Только 1 ребенку потребовалось повторное оперативное вмешательство — разобщающая пиелопластика с формированием антевазального анастомоза [25].

G. Janetschek и соавт. предложили более радикальную методику диагностики внутренней патологии. Они производили продольный разрез пиелoureтерального сегмента и исследовали зону на предмет стеноза. В результате была исключена внутренняя обструкция у 67 % пациентов [56].

A. Schneider и соавт. на основании интраоперационной визуализации сосудов выделили 3 варианта анатомии aberrантного сосуда и сформулировали показания к применению 2 методик: I тип — нижнеполюсный сосуд располагается по передней поверхности лоханки выше зоны пиелoureтерального сегмента и не участвует в формировании обструкции; рекомендована разобщающая

пиелопластика; II тип — нижнеполюсный сосуд располагается в области пиелoureтерального сегмента, но при этом отмечается внутренний стеноз; также рекомендована разобщающая пиелопластика; III тип — aberrантный сосуд располагается ниже области лоханочно-мочеточникового перехода таким образом, что мочеточник делает изгиб над сосудом, похожий на шею лебедя; при отрицательном результате диуретического теста возможно выполнение лапароскопической вазопексии [4].

Помимо модифицированной методики Hellstrom стали разрабатываться и другие методики фиксации сосуда.

В.В. Сизонов выполнял транспозицию сосуда по авторской методике: нижнеполюсный сосуд помещался в гамак из фасциального листка передней стенки лоханки. Перед перемещением сосуда проводили диуретический тест. У всех детей с 1-го месяца после операции отмечали нормализацию анализов мочи и купирование бактериурии, отсутствие жалоб на боли в животе и поясничной области, существенное уменьшение дилатации лоханки уже к 7-м суткам после операции и дальнейшее сокращение лоханки в течение года после операции [3].

N. Simforoosh и соавт. также сообщили об успешной транспозиции сосуда у 9 детей по модифицированной методике Hellstrom. Суть операции заключалась в бережном выделении aberrантной артерии и ее перемещении выше зоны пиелoureтерального сегмента с формированием муфты. У всех детей в послеоперационном периоде наблюдалось разрешение обструкции. Кроме того, сократилась не только длительность операции, но и пребывание в стационаре (с 6,4 сут при разобщающей пиелопластике до 2,1 сут при вазопексии) [57].

Заключение

Ни одно инструментальное исследование не может ответить на вопрос о том, является ли нижнеполюсный сосуд единственной причиной гидронефроза. Только комплексная оценка и индивидуальный подход позволят выполнить транспозицию сосуда с безрецидивным результатом.

Методика фиксации сосуда получила широкое распространение за рубежом, в то время как в отечественной литературе есть лишь единичные примеры ее применения.

До настоящего времени не выработаны четкие критерии, на основании которых хирург смог бы принять верное решение в отношении сосуда. Разработка таких критериев выявления aberrантного сосуда при инструментальных диагностических исследованиях позволила бы на дооперационном этапе определить показания к применению определенной тактики оперативного лечения гидронефроза с вазоуретеральным конфликтом и создать единый протокол ведения детей разного возраста с aberrантным сосудом. Дифференцированный подход к применению разобщающей и неразобщающей пиелопластики позволит улучшить результаты лечения детей с гидронефрозом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Врублевский С.Г., Гуревич А.И., Севгина Э.С. и др. Прогноз и лечение гидронефроза у детей. *Детская хирургия* 2008;(6):28–31. [Vrublevsky S.G., Gurevich A.I., Severgina E.S. et al. Prognosis and treatment of hydronephrosis in children. *Detskaya khirurgiya = Russian Journal of Pediatric Surgery* 2008;(6):28–31. (In Russ.)].
2. Esposito C., Blevé C., Escolino M. et al. Laparoscopic transposition of lower pole crossing vessels (vascular hitch) in children with pelviureteric junction obstruction. *Transl Pediatr* 2016;5(4):256–61. DOI: 10.21037/tp.2016.09.08.
3. Сизонов В.В., Коган М.И. Использование оригинальной технологии перемещения «конфликтного» (добавочного) сосуда у детей при оперативном лечении гидронефроза лапароскопическим доступом. *Современные технологии в медицине* 2011;(4):28–31. [Sizonov V.V., Kogan M.I. The use of original technology of moving a “conflicting” (accessory) vessel in children in surgical treatment of hydronephrosis using laparoscopic approach. *Sovremennye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine* 2011;(4):28–31. (In Russ.)].
4. Schneider A., Ferreira Gomes C., Delay C. et al. Lower pole vessels in children with pelviureteric junction obstruction: laparoscopic vascular hitch or dismembered pyeloplasty? *J Pediatr Urol* 2013;9(4):419–23. DOI: 10.1016/j.jpuro.2012.07.005.
5. Rokitsky C. *Handbuch der pathologischen Anatomie*. Band 1. Wien: Braumüller & Seidel, 1846.
6. Rigas A., Karamanolakis D., Bogdanos I. et al. Pelvi-ureteric junction obstruction by crossing renal vessels: clinical and imaging features. *BJU Int* 2003;92(1):101–3. DOI: 10.1046/j.1464-410X.2003.04265.x.
7. Graves F.T. The aberrant renal artery. *J Anat* 1956;90(4):553–8.
8. Graves F.T. The arterial anatomy of the congenitally abnormal kidney. *Br J Surg* 1969;56(7):533–41. DOI: 10.1002/bjs.1800560717.
9. Churchill B.M., Feng W.C. Ureteropelvic junction anomalies: congenital UPJ problems in children. In: *Pediatric urology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2010. Pp. 318–346.
10. Calder A.D., Hiorns M.P., Abhyankar A. et al. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography for the detection of crossing renal vessels in children with symptomatic ureteropelvic junction obstruction: comparison with operative findings. *Pediatr Radiol* 2007;37(4):356–61. DOI: 10.1007/s00247-007-0416-2.
11. Rooks V.J., Lebowitz R.L. Extrinsic ureteropelvic junction obstruction from a crossing renal vessel: demography and imaging. *Pediatr Radiol* 2001;31(2):120–4. DOI: 10.1007/s002470000366.
12. Singh R.R., Govindarajan K.K., Chandran H. Laparoscopic vascular relocation: alternative treatment for renovascular hydronephrosis in children. *Pediatr Surg Int* 2010;26(7):717–20. DOI: 10.1007/s00383-010-2623-4.
13. Gupta A., Dhua A.K., Agarwala S., Bhatnagar V. Pelviureteric junction obstruction with crossing lower polar vessel: indicators of preoperative diagnosis. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2018;23(3):123–6. DOI: 10.4103/jiaps.JIAPS_207_17.
14. Wong M.C.Y., Piaggio G., Damasio M.B. et al. Hydronephrosis and crossing vessels in children: optimization of diagnostic-therapeutic pathway and analysis of color Doppler ultrasound and magnetic resonance urography diagnostic accuracy. *J Pediatr Urol* 2018;14(2):204. DOI: 10.1016/j.jpuro.2017.12.020.
15. Bowen D.K., Yerkes E.B., Lindgren B.W. et al. Delayed presentation of ureteropelvic junction obstruction and loss of renal function after initially mild (SFU grade 1–2) hydronephrosis. *Urology* 2015;86(1):168–70. DOI: 10.1016/j.urol.2015.03.032.
16. Homme J.L., Foster A.A. Recurrent severe abdominal pain in the pediatric patient. *J Emerg Med* 2014;46(5):627–31. DOI: 10.1016/j.jemermed.2013.11.095.
17. Beganovic A., Van Berooijen B.G., Van Anrichem P.H. Intermittent flank pain. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152(36):1986–8.
18. Horstman W.G., Darcy M.D. Intermittent hydronephrosis as a cause of a false-negative pressure-flow study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1991;14(3):185–7. DOI: 10.1007/BF02577727.
19. Merksz M., Sulya B., Polovitzer M. [Intermittent hydronephrosis in childhood]. *Orv Hetil* 2013;154(24):940–6. DOI: 10.1556/ON.2013.29639.
20. Гуревич А.И. Комплексная ультразвуковая диагностика obstructивных уropathий у детей раннего возраста. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 44 с. [Gurevich A.I. Complex ultrasound diagnosis of obstructive uropathy in young children. Abstract of the diss. ... of doct. of med. sciences. Moscow, 2006. 44 p. (In Russ.)].
21. Зубарев А.В. Современная ультразвуковая диагностика: теория и практика. Радиология — практика 2008;(5):4–14. [Zubarev A.V. Modern ultrasound diagnostics: theory and practice. *Radiologiya — praktika = Radiology — Practice* 2008;(5):4–14. (In Russ.)].
22. Ross J.H., Kay R., Knipper N.S., Streem S.B. The absence of crossing vessels in association with ureteropelvic junction obstruction detected by prenatal ultrasonography. *J Urol* 1998;160(3 Pt 2):973–5. DOI: 10.1097/00005392-199809020-00001.
23. Weiss D.A., Kadakia S., Kurzweil R. et al. Detection of crossing vessels in pediatric ureteropelvic junction obstruction: clinical patterns and imaging findings. *J Pediatr Urol* 2015;11(4):173–5. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.04.017.
24. Mut T., Acar Ö., Oktar T. et al. Intraoperative inspection of the ureteropelvic junction during pyeloplasty is not sufficient to distinguish between extrinsic and intrinsic causes of obstruction: correlation with histological analysis. *J Pediatr Urol* 2016;12(4):223–6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.02.016.
25. Chiarenza S.F., Blevé C., Fasoli L. et al. Ureteropelvic junction obstruction in children by polar vessels. Is laparoscopic vascular hitching procedure a good solution? Single center experience on 35 consecutive patients. *J Pediatric Surg* 2016;51(2):310–4. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.005.
26. Veyrac C., Baud C., Lopez C. et al. The value of colour Doppler ultrasonography for identification of crossing vessels in children with pelvi-ureteric junction obstruction. *Pediatr Radiol* 2003;33(11):745–51. DOI: 10.1007/s00247-003-1012-8.
27. Mearini L., Rosi P., Zucchi A. et al. Color Doppler ultrasonography in the diagnosis of vascular abnormalities associated with ureteropelvic junction obstruction. *J Endourol* 2003;17(9):745–50. DOI: 10.1089/089277903770802290.
28. Kumar G.K., Chapman S., Chandran H. An audit routine grey scale sonographic imaging for pelviureteric junction obstruction: do they identify lower polar vessels? *Afr J Paediatr Surg* 2010;7(1):14–5. DOI: 10.4103/0189-6725.59352.
29. Menon P., Rao K.L.N. Extrinsic vessel associated with ureteropelvic junction obstruction. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2019;24(2):154–5. DOI: 10.4103/jiaps.JIAPS_176_18.
30. Wang W., LeRoy A.J., McKusick M.A. et al. Detection of crossing vessels as the cause of ureteropelvic junction obstruction: The role of antegrade pyelography prior to endopyelotomy. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15(12):1435–41. DOI: 10.1097/01.RVI.0000141346.33431.2D.

31. Гильмутдинов Р.Ш. Реконструктивные операции при гидронефротической трансформации почек сосудистого генеза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2009. 24 с. [Gilmutdinov R.Sh. Reconstructive surgery for hydronephrotic transformation of the kidneys of vascular origin. Abstract of the dis. ... of cand. of med. sciences. Saratov, 2009. 24 p. (In Russ.)].
32. Лопаткин Н.А. Почечная ангиография. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1959. 18 с. [Lopatkin N.A. Renal angiography. Abstract. of the dis. ... of doct. of med. science. Moscow, 1959. 18 p. (In Russ.)].
33. Kocaoglu M., Ince S. Concurrent visualization of crossing renal vessels with split-bolus magnetic resonance urography. *J Pediatr Urol* 2015;11(6):375. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.09.010.
34. Parikh K.R., Hammer M.R., Kraft K.H. et al. Pediatric ureteropelvic junction obstruction: can magnetic resonance urography identify crossing vessels? *Pediatr Radiol* 2015;45(12):1788–95. DOI: 10.1007/s00247-015-3412-y.
35. Mitsumori A., Yasui K., Akaki S. et al. Evaluation of crossing vessels in patients with ureteropelvic junction obstruction by means of helical CT. *Radiographics* 2000;20(5):1383–93. DOI: 10.1148/radiographics.20.5.g00se061383.
36. Farrés M.T., Pedron P., Gattegno B. Helical CT and 3D reconstruction of ureteropelvic junction obstruction: accuracy in detection of crossing vessels. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22(2):300–3. DOI: 10.1097/01.RVI.0000141346.33431.2D.
37. Khaira H.S., Platt J.F., Cohan R.H. et al. Helical computed tomography for identification of crossing vessels in ureteropelvic junction obstruction-comparison with operative findings. *Urology* 2003;62(1):35–9. DOI: 10.1016/S0090-4295(03)00156-0.
38. Herts B.R. Helical CT and CT angiography for the identification of crossing vessels at the ureteropelvic junction. *Urol Clin North Am* 1998;25(2):259–69. DOI: 10.1016/S0094-0143(05)70013-6.
39. Zeltser I.S., Liu J.B., Bagley D.H. The incidence of crossing vessels in patients with normal ureteropelvic junction examined with endoluminal ultrasound. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2304–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000145532.48711.f6.
40. Hacker H.W., Szavay P., Dittmann H. et al. Pyeloplasty in children: is there a difference in patients with or without crossing lower pole vessel? *Pediatr Surg Int* 2009;25(7):607–11. DOI: 10.1007/s00383-009-2385-z.
41. Ellerkamp V., Kurth R.R., Schmid E. et al. Differences between intrinsic and extrinsic ureteropelvic junction obstruction related to crossing vessels: histology and functional analyses. *World J Urol* 2016;34(4):577–83. DOI: 10.1007/s00345-015-1645-x.
42. Yiee J.H., Johnson-Welch S., Baker L.A., Wilcox T.D. Histologic differences between extrinsic and intrinsic ureteropelvic junction obstruction. *Urology* 2010;76(1):181–4. DOI: 10.1016/j.urology.2010.02.007.
43. Foote J.W., Blennerhassett J.B., Wigglesworth F.W., Mackinnon K.J. Observations on the ureteropelvic junction. *J Urol* 1970;104(2):252–7. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)61710-5.
44. Murakumo M., Nonomura K., Yamashita T. et al. Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 1997;157(5):1963–8. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)64910-3.
45. Richstone L., Seideman C., Reggio E. et al. Pathologic findings in patients with ureteropelvic junction obstruction and crossing vessels. *Urology* 2009;73(4):716–9. DOI: 10.1016/j.urology.2008.10.069.
46. Anderson J.C., Hynes W. Retrocaval ureter; a case diagnosed pre-operatively and treated successfully by a plastic operation. *Br J Urol* 1949;21(3):209–14. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1949.tb10773.x.
47. Hellstrom J., Giertz G., Lindblom K. Pathogenesis and treatment of hydronephrosis. *J Urol* 1951;20(1):1–6.
48. Chapman T.L. *Urology in outline*. Edinburgh; London: Churchill Livingstone, 1959. P. 82.
49. Pesce C., Campobasso P., Costa L. Ureterovascular hydronephrosis in children: is pyeloplasty always necessary? *Eur Urol* 1999;36(1):71–4. DOI: 10.1159/000019930.
50. Godbole P., Mushtaq I., Wilcox D.T., Duffy P.G. Laparoscopic transposition of lower pole vessels – the ‘vascular hitch’: an alternative to dismembered pyeloplasty for pelvi-ureteric junction obstruction in children. *J Pediatr Urol* 2006;2(4):285–9. DOI: 10.1016/j.jpuro.2005.11.017.
51. Villemagne T., Fourcade L., Camby C. Long-term results with the laparoscopic transposition of renal lower pole crossing vessels. *J Pediatr Urol* 2015;11(4):174–7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.04.023.
52. Sakoda A., Cherian A., Mushtaq I. Laparoscopic transposition of lower pole crossing vessels (‘vascular hitch’) in pure extrinsic pelvi-ureteric junction (PUJ) obstruction in children. *BJU Int* 2011;108(8):1364–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10657.x.
53. Gundeti M.S., Reynolds W.S., Duffy P.G. et al. Further experience with the vascular hitch (laparoscopic transposition of lower pole crossing vessels): an alternate treatment for pediatric ureterovascular ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2008;180(4 Suppl):1832–6. DOI: 10.1016/j.juro.2008.05.055.
54. Meng M.V., Stoller M.L. Hellstrom technique revisited: laparoscopic management of ureteropelvic junction obstruction. *Urology* 2003;62(3):404–8. DOI: 10.1016/S0090-4295(03)00562-4.
55. Stern J.M., Park S., Anderson J.K. et al. Functional assessment of crossing vessels as etiology of ureteropelvic junction obstruction. *Urology* 2007;69(6):1022–4. DOI: 10.1016/j.urology.2007.02.055.
56. Janetschek G., Peschel R., Frauscher F. Laparoscopic pyeloplasty. *Urol Clin North Am* 2000;27(4):695–704. DOI: 10.1016/S0094-0143(05)70119-1.
57. Simforoosh N., Javaherforooshzadeh A., Aminsharifi A. Laparoscopic management of ureteropelvic junction obstruction in pediatric patients: a new approach to crossing vessels, crossing vein division, and upward transposition of the crossing artery. *J Pediatr Urol* 2010;6(2):161–5. DOI: 10.1016/j.jpuro.2009.07.010.

Вклад авторов

С.Л. Коварский, Н.А. Агеева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование;
А.И. Захаров, Л.Б. Меновщикова, З.З. Соттаева, Т.А. Складорова, А.Н. Текотов, Ю.В. Петрухина, К.А. Струанский: научное консультирование, научное редактирование.

Authors' contributions

S.L. Kovarsky, N.A. Ageeva: reviewing of publications on the article's theme, article writing, scientific editing, scientific advice;
A.I. Zakharov: L.B. Menovshchikova: Z.Z. Sottaeva: T.A. Sklyarova: A.N. Tekotov: Yu.V. Petrukhina: K.A. Struysky: scientific editing, scientific advice.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Л. Коварский / S.L. Kovarsky: <https://orcid.org/0000-0001-6310-7110>
Н.А. Агеева / N.A. Ageeva: <https://orcid.org/0000-0001-5663-5505>
А.Н. Текотов / A.N. Tekotov: <https://orcid.org/0000-0003-2151-3641>
К.А. Струанский / K.A. Struysky: <https://orcid.org/0000-0002-1947-1035>



Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Болезненная эякуляция: эпидемиология, этиология, коррекция (обзор литературы)

М.Н. Рустамов^{1,2}, А.З. Винаров¹, Л.М. Рапопорт¹, А.З. Мифтахов³, Р.Ф. Ахтямов²

¹Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1;

²ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Казань»; Россия, Республика Татарстан, 420061 Казань, ул. Н. Ершова, 65;

³Клиника ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, Республика Татарстан, 420043 Казань, ул. Чехова, 1а

Контакты: Маариф Назир оглы Рустамов rustamovmaarif@gmail.com

В статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме болезненной эякуляции. Упоминания об этом типе расстройств встречаются довольно редко. Реальная его распространенность остается до конца неизвестной. Рассматривается связь болезненной эякуляции с инфекционно-воспалительными заболеваниями (орхитом, эпидидимитом, простатитом, везикулитом, уретритом), перенесенными операциями (в частности, трансуретральной резекцией предстательной железы), приемом некоторых препаратов (например, антидепрессантов), редкими врожденными аномалиями развития. Приводятся данные об эффективности консервативного и хирургического лечения.

Ключевые слова: нарушения эякуляции, нарушения оргазма, болезненное семяизвержение, эпидемиология, этиология, коррекция

Для цитирования: Рустамов М.Н., Винаров А.З., Рапопорт Л.М. и др. Болезненная эякуляция: эпидемиология, этиология, коррекция (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):23–29.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-23-29



Painful ejaculation: epidemiology, etiology, correction (review)

M.N. Rustamov^{1,2}, A.Z. Vinarov¹, L.M. Rapoport¹, A.Z. Miftakhov³, R.F. Akhtyamov²

¹Institute for Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

²Clinical Hospital "RZD—Meditsina Kazan"; 65 Yershova St., Kazan 420061, Republic of Tatarstan, Russia;

³Clinic of Kazan Federal University; 1a Chekhova St., Kazan 420043, Republic of Tatarstan, Russia

The article presents a review of Russian and international literature dedicated to the problem of painful ejaculation. Mentions of this type of disorders are quite rare. Its real incidence remains unknown. Connections between painful ejaculation and infectious and inflammatory diseases (orchitis, epididymitis, prostatitis, vesiculitis, urethritis), previous surgeries (in particular, transurethral resection of the prostate), administration of certain drugs (for example, antidepressants), rare congenital developmental anomalies are considered. Data on the effectiveness of conservative and surgical treatment are presented.

Key words: ejaculation disorders, orgasm disorders, painful ejaculation, epidemiology, etiology, correction

For citation: Rustamov M.N., Vinarov A.Z., Rapoport L.M. et al. Painful ejaculation: epidemiology, etiology, correction (review). Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2020;21(3):23–29. (In Russ.).

Введение

Болезненная эякуляция (БЭ), или посторгазменная боль, характеризуется появлением болевых ощущений в половых органах, в промежности или в области таза во время эякуляции или непосредственно сразу после нее. Данный вид сексуальных расстройств часто бывает причиной снижения удовлетворенности

половой жизнью, что отрицательно сказывается на качестве жизни в целом, приводит к развитию депрессии, тревожности [1–7]. Не следует путать БЭ с синдромом посторгазменного недомогания (postorgasmic illness syndrome) [8].

В.А. Холодный считает, что БЭ, нарушая психическую составляющую сексуальной жизни, может

даже вызвать эректильную дисфункцию, утрату полового влечения и сексуальную аверсию [6]. С.Р. Ние и соавт. также указывают, что БЭ продолжительностью >6 мес, как и любая другая хроническая боль, отрицательно влияет на семейную, социальную и профессиональную сферы жизни [7]. Необходимо отметить, что этот тип эякуляторных расстройств в научной литературе упоминается не так часто, как, например, преждевременная эякуляция.

Эпидемиология

Болезненный оргазм и БЭ — достаточно частые состояния, с которыми сталкиваются, по разным данным, 1–10 % мужчин [9]. Однако реальная распространенность БЭ остается неизвестной. М.Н. Blanker и соавт. по результатам опроса 1688 мужчин сообщили о наличии БЭ у 1 % из них [9]. J.C. Nickel и соавт. в 2001 г. опросили мужчин в возрасте 24–70 лет, проживающих в США (округ Леннокс и Эддингтон). Из них 9,7 % сообщили о наличии дискомфорта/боли в промежности во время эякуляции [10]. Н.Н. Park и соавт. сообщили о наличии боли во время оргазма у 90 больных, перенесших радикальную нервосберегающую простатэктомию [11]. В аналогичном исследовании М. Коетан и соавт. выявили БЭ у 2 из 18 пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, и уменьшение яркости оргазма у 7 пациентов [12].

В 2005 г. J.C. Nickel и соавт. провели анкетирование 5096 мужчин с симптомами нарушения мочеиспускания, ассоциированного с гиперплазией предстательной железы (жителей Европы, Азии, Латинской Америки и Канады). Из 3700 сексуально активных мужчин 688 (18,6 %) указали на наличие БЭ и 609 (88 %) были обеспокоены имеющимися эякуляторными расстройствами. Кроме того, авторы установили, что пациенты с БЭ имели более выраженные симптомы нарушения мочеиспускания, чаще страдали эректильной дисфункцией (72 %) и инфекциями мочевыводящих путей (12 %) [13]. Позже корреляцию между тяжестью симптомов нарушения мочеиспускания и тяжестью нарушений эякуляции обнаружили также J.M. Fitzpatrick и R.C. Rosen [14].

Среди пациентов, страдающих хроническим простатитом (ХП) в сочетании с синдромом хронической тазовой боли (СХТБ), БЭ еще более распространена (35–75 %). Иногда боль во время эякуляции может быть единственным проявлением ХП/СХТБ [15–17]. Болевые ощущения могут быть разной степени выраженности — от незначительного дискомфорта до изнуряющих (мучительных) болей, снижающих сексуальное удовлетворение и качество жизни в целом [18, 19]. Боль чаще всего локализуется в области полового члена (63 %), прямой кишки (24 %), яичек (12 %) и нижней части живота (9 %) [19–21]. В исследование F. Wagenlehner и соавт. были включены

1563 пациента с ХП/СХТБ, из которых на боль при эякуляции жаловались 45 % [22]. Выраженность болевого синдрома в большинстве исследований оценивалась по визуально-аналоговой шкале.

Этиологические факторы

Наиболее часто этиологическими факторами болезненной эякуляции являются инфекционно-воспалительные заболевания, такие как орхит, эпидидимит, простатит, везикулит, уретрит [9]. Боль при эякуляции — один из наиболее частых симптомов хронического и острого простатита (I и II категории по классификации Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health) США [23]). J.N. Krieger и соавт. выявили БЭ у 57 % мужчин с подтвержденным бактериальным ХП II категории [23]. Некоторые авторы высказывают мнение о том, что у пациентов с простатитом и БЭ чаще наблюдается увеличение и асимметрия семенных пузырьков по данным ультразвукового исследования, чем у пациентов с нормальной эякуляцией [24]. В другой работе из 134 пациентов с острым простатитом в сочетании с острым везикулитом БЭ была выявлена у 11 (8,2 %), «сперматические колики» (острые боли в яичках после эякуляции) — у 4 (12,9 %) [25]. Боль при эякуляции — нередкий симптом воспаления мочеиспускательного канала. Так, в одном из исследований 19 из 65 пациентов с негонококковым уретритом предъявляли жалобы на боль при эякуляции [26].

Кроме того, БЭ описана у мужчин, перенесших аденомэктомию, трансуретральную резекцию (ТУР) предстательной железы или энуклеацию предстательной железы с использованием гольмиевого (holmium laser enucleation of the prostate) или тулиевого лазера (thulium laser enucleation of the prostate), брахитерапию, а также при обструкции семявыносящих протоков и поражении полового нерва. Реже на боль при эякуляции жалуются пациенты, перенесшие вазэктомию или иссечение паховой грыжи [27, 28]. В одном из исследований проведено анкетирование 1015 пациентов через 1,5 года после грыжесечения, и 2,5 % опрошенных заявили о наличии боли при эякуляции, снижающих половую активность [29]. М.А. Tolver и J. Rosenberg оценили распространенность боли во время полового акта и эякуляции среди 160 мужчин с паховой грыжей. До герниопластики не было выявлено БЭ, а через 6 мес после нее БЭ отметили 9 % пациентов [28]. К. Andresen и соавт. сравнили влияние 2 разных методов герниопластики на функцию эякуляции. Оказалось, что после выполнения герниопластики по методу Onstep БЭ развивалась намного реже, чем после использования классической методики Lichtenstein [30]. Нарушение эякуляторной функции после данных оперативных пособий, возможно, связано как с самой хирургической техникой, так

и с повреждением нервных волокон и семявыносящих протоков [31].

Мнения о влиянии ТУР предстательной железы на развитие БЭ противоречивы. Так, J.M. Fitzpatrick и R.C. Rosen установили, что у пациентов с гиперплазией предстательной железы после ТУР риск развития БЭ увеличивается. Авторы провели масштабное исследование, в котором приняли участие около 6 тыс. мужчин с симптомами нарушения мочеиспускания вследствие гиперплазии предстательной железы. Применялся опросник для оценки мужского сексуального здоровья MSHQ-EjD (Male Sexual Health Questionnaire Ejaculatory Dysfunction). В группе пациентов, перенесших оперативное вмешательство, сообщили о БЭ 36,4 %, тогда как в контрольной группе — всего 27,4 % [32]. После энуклеации предстательной железы с помощью тулиевого лазера БЭ была выявлена у 12 % пациентов [33].

Другие данные представили S.T. Brookes и соавт.: они сообщили, что вероятность развития болевого синдрома во время эякуляции снижается с 17 до 2 % после ТУР предстательной железы, однако неясно, связано ли уменьшение частоты БЭ с отсутствием антеградной эякуляции после оперативного лечения или же действительно происходит улучшение [34]. Аналогичные результаты получены еще несколькими авторами. A. Briganti и соавт. оценили эякуляторную функцию у пациентов с гиперплазией предстательной железы в зависимости от метода оперативного лечения (ТУР и энуклеация с использованием гольмиевого лазера). Через 24 мес после оперативного лечения не было выявлено БЭ в обеих группах [35]. M. Muntener и соавт. еще 2007 г. провели оценку эректильной и эякуляторной функции у 1014 пациентов до и после ТУР предстательной железы. Авторы установили, что, несмотря на ухудшение эякуляторной функции в целом, частота БЭ после ТУР была ниже [36]. Результаты, полученные в более позднем исследовании, также подтверждают данные выводы [37].

Боль при эякуляции может быть редким побочным эффектом приема некоторых трициклических антидепрессантов и нейролептиков [38]. В частности, описаны случаи БЭ у мужчин, длительно принимающих флуоксетин, имипрамин [38], кломипрамин [39].

J. Hsu и W. Shen впервые сообщили об индуцированной флуоксетином БЭ у мужчины, принимавшего по 20 мг препарата ежедневно; побочный эффект был купирован путем уменьшения дозы [40]. Механизм развития БЭ у пациентов, принимающих трициклические антидепрессанты, возможно, заключается в повышении концентрации норадреналина в синаптической щели, что приводит к спазму мышц, участвующих в процессе эякуляции. Этим же механизмом можно объяснить эффективность α -адреноблокаторов в терапии БЭ, о чем сообщается в ряде исследований [21]. Известен 1 случай развития выраженного болевого

синдрома (10 баллов по 10-балльной визуально-аналоговой шкале) в момент эякуляции у мужчины 55 лет, длительно принимавшего циклобензаприн. Прекращение приема данного препарата привело к восстановлению нормальной эякуляции уже через 2 нед [41]. Циклобензаприн — миорелаксант, который широко назначается в США преимущественно по поводу хронических спастических болей в спине. Патологическая основа нарушения эякуляции, связанного с приемом циклобензаприна, не изучена, однако предполагается, что она аналогична таковой при приеме трициклических антидепрессантов ввиду структурного сходства циклобензаприна с этими препаратами [41].

Опубликованы немногочисленные клинические наблюдения нарушения эякуляции у пациентов с редкими врожденными аномалиями развития. R.M. Angunawela и соавт. описали БЭ у пациента с артериовенозной мальформацией внутренней подвздошной артерии, у которого симптомы исчезли после ее эмболизации [42]. У пациентов с синдромом Циннера одним из основных клинических проявлений считается БЭ, что подтверждается большинством наблюдений [43, 44–47].

R. Sundar и G. Sundar сообщили о случае синдрома Циннера у пациента 25 лет, единственным клиническим симптомом которого была БЭ. Эякуляция стала безболезненной после лапароскопического иссечения кисты семенного пузырька [43]. В другом клиническом наблюдении пациент с синдромом Циннера предъявлял жалобы на боли в левой паховой области, в левом яичке и боль при эякуляции. Пациенту также потребовалось оперативное лечение [45].

Лечение

J.L. Barnas и соавт. провели проспективное исследование эффективности тамсулозина в терапии БЭ [21]. Интенсивность боли оценивалась по визуально-аналоговой шкале до и после 4 нед терапии тамсулозином в дозе 0,4 мг. В результате терапии у 76 (77 %) из 98 пациентов болевой синдром стал менее интенсивным, полное же исчезновение наблюдалось у 12 (13 %) пациентов. Недостатком данного исследования было отсутствие группы плацебо. В двойном слепом исследовании II фазы тамсулозин значительно превосходил по эффективности плацебо в терапии тазовых болей, болей при эякуляции и дизурии, связанных с ХП/СХТБ [48]. Исследование включало 8 пациентов в возрасте до 55 лет с умеренно-тяжелыми (15–29 баллов) и тяжелыми (>30 баллов) симптомами ХП/СХТБ по шкале National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index, которые получали тамсулозин на протяжении 6 нед. На 45-й день терапии разница в группе тамсулозина превосходила исходные значения по этой шкале на 8,3 пункта. У пациентов, принимающих тамсулозин, боль при эякуляции стала менее интенсивной, улучшилось мочеиспускание



и качество жизни. Авторы сделали вывод, что прием тамсулозина на протяжении 6 нед у пациентов с ХП/СХТБ приводит к значительному улучшению состояния при хорошей переносимости. Эффективность тамсулозина была выше у пациентов с исходно более выраженными симптомами (>30 баллов).

Примерно у 5 % мужчин с бесплодием встречается обструкция семявыносящих протоков, которая клинически часто проявляется уменьшением объема эякулята и болью при эякуляции [49]. Это отмечено в работах С.W. Johnson и соавт. [50], L.P. Lawler и соавт. [51], L.-G. Liao и соавт. [52], F.T. Lira Neto и соавт. [49]. При боли, вызванной обструкцией семявыносящих протоков, может быть эффективна ТУР области семенного бугорка или пункция семенных пузырьков под трансректальным ультразвуковым контролем [49–51]. С.W. Johnson и соавт. провели ретроспективный анализ результатов оперативного лечения 15 больных с обструкцией семявыносящих путей. Выполнялась ТУР области семенного бугорка и участка на 1 см проксимальнее. Все 15 пациентов до оперативного лечения отмечали снижение интенсивности (скорости) эякуляции, уменьшение объема семенной жидкости. По данным спермограмм до оперативного лечения средний объем эякулята составил 1,1 мл, а среднее количество подвижных сперматозоидов в эякуляте — 8,1 млн. Жалобы на боли в момент эякуляции предъявляли 4 пациента, гемоспермия наблюдалась у 2. Через 2 мес после оперативного лечения 14 пациентов отметили повышение яркости оргазма, интенсивности эякуляции, а средний объем эякулята и количество подвижных сперматозоидов составили соответственно 2,3 мл и 38,1 млн. Пациенты с БЭ и гемоспермией также отметили исчезновение симптомов. Осложнений, связанных с оперативным вмешательством, не было [50].

Болезненная эякуляция зарегистрирована у пациентов с воспалительным процессом в зоне канала Алькока. При поражении полового нерва эффективна блокада нерва под рентгенографическим, ультразвуковым контролем или с применением компьютерной томографии. Чаще всего используют трансглутеальный и трансишиоректальный доступы. С этой целью обычно вводят локальные анестетики и глюкокортикостероиды или их комбинации в различных дозах в пространство между крестцово-остистой и крестцово-бугорной связками или в канал Алькока [53]. Описан опыт применения комбинации 0,5 % бупивакаина (5 мл) и триамцинолона (80 мг), пациенты получали

3 инъекции под контролем компьютерной томографии каждые 6 нед [54].

При неэффективности консервативных методов и доказанной компрессии полового нерва рекомендовано оперативное лечение [55]. В научной литературе описаны 4 различные методики декомпрессии полового нерва, но чаще применяется трансглутеальная техника, описанная R. Robert и соавт. [56, 57]. Данная методика получила наибольшее распространение в связи с тем, что она позволяет максимально визуализировать половой нерв и обеспечивает прецизионную декомпрессию нерва. R. Robert и соавт. опубликовали результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования эффективности трансглутеальной декомпрессии в сравнении с консервативным лечением. В исследование были включены 32 пациента, через 1 год наблюдения в группе оперативного лечения ($n = 16$) было отмечено значительное улучшение у 71,4 %. Установлено, что полное восстановление полового нерва и уменьшение выраженности болевого синдрома происходит не ранее чем через 4 мес после оперативного лечения [56]. Около 40 % пациентов после декомпрессии полового нерва полностью избавляются от болевого синдрома, у 30 % оперативное лечение оказывается неэффективным [56]. A. Shafik сообщил об избавлении от боли 9 из 11 пациентов с поражением полового нерва, которые были прооперированы с применением промежностного доступа [58].

Заключение

Эякуляция — это сложный процесс, завершающий целый комплекс нейромышечных актов. В процессе эякуляции участвуют придатки яичка, семявыносящие протоки, семенные пузырьки, предстательная железа, простатический отдел уретры и шейка мочевого пузыря. Патологический фактор, влияющий на любой из этапов процесса эякуляции, может нарушить ее, в том числе сделать ее болезненной, неприятной, что снижает качество жизни сексуально активного мужчины. Данные научной литературы о диагностике и лечении эякуляторных дисфункций и БЭ ограничены единичными клиническими наблюдениями и небольшими рандомизированными исследованиями. В связи с этим сегодня отсутствуют фармакологические препараты и другие методы лечения БЭ с доказанной высокой эффективностью. На наш взгляд, методы коррекции должны быть направлены прежде всего на патогенетические механизмы развития данного расстройства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jannini E.A., Simonelli C., Lenzi A. Disorders of ejaculation. *J Endocrinol Invest* 2002;25(11):1006–19. DOI: 10.1007/BF03344077.
- Юдовский С.О., Сегал А.С., Пузин М.Н. Анэякуляция: этиология и патогенез, классификация, клинические аспекты. *Урология и нефрология* 1995;(4):38–43. [Yudovsky S.O., Segal A.S., Puzin M.N. Anejaculation: etiology and pathogenesis, classification, clinical aspects. *Urologiya i nefrologiya* = *Urology and Nephrology* 1995;(4): 38–43. (In Russ.)].
- Общая сексопатология. Руководство для врачей. Под ред. Г.С. Васильченко. М.: Медицина, 1977. 488 с. [Common sexual pathology. A guide for physicians. Ed. by G.S. Vasilchenko. Moscow: Meditsina, 1977. 488 p. (In Russ.)].
- Андрология. Клинические рекомендации. Под ред. П.А. Щеплева. М.: Медпрактика-М, 2012. 156 с. [Andrology. Clinical recommendations. Ed. by P.A. Shcheplev. Moscow: Medpraktika-M, 2012. 156 p. (In Russ.)].
- Vallancien G., Emberton M., Harving N. et al. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2003;169(6):2257–61. DOI: 10.1097/01.ju.0000067940.76090.73.
- Холодный В.А. Симптоматические сексуальные дисфункции в урологической практике. Экспериментальная и клиническая урология 2013;(4):58–65. [Kholodny V.A. Symptomatic sexual dysfunctions in urological practice. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* = *Experimental & Clinical Urology* 2013;(4):58–65. (In Russ.)].
- Ilie C.P., Mischianu D.L., Pemberton R.J. Painful ejaculation. *BJU Int* 2007;99(6):1335–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06664.x.
- Paulos M.R., Avellano G.J. Post-orgasmic illness syndrome: history and current perspectives. *Fertil Steril* 2020;113(1):13–5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.021.
- Blaker M.H., Bosch J.L., Groeneveld F.P. et al. Erectile and ejaculatory dysfunction in a community-based sample of men 50 to 78 years old: prevalence, concern, and relation to sexual activity. *Urology* 2001;57(4):763–8. DOI: 10.1016/S0090-4295(00)01091-8.
- Nickel J.C., Downey J., Hunter D., Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index. *J Urol* 2001;165(3):842–5.
- Park H.J., Park S.W., Kim T.N. 21-01 Efficacy of tamsulosin for the management of painful orgasm after radical prostatectomy: a prospective, non-placebo controlled study. *J Urol* 2019;201 Suppl 4:e382.
- Koeman M., van Driel M.F., Schultz W.C., Mensink H.J. Orgasm after radical prostatectomy. *Br J Urol* 1996;77(6):861–4. DOI: 10.1046/j.1464-410X.1996.01416.x.
- Nickel J.C., Elhilali M., Vallancien G. Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BPH. *BJU Int* 2005;95(4):571–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05341.x.
- Fitzpatrick J.M., Rosen R.C. All components of ejaculation are impaired in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign hyperplasia. *Eur Urol* 2006;5 Suppl:157.
- Tran C.N., Shoskes D.A. Sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol* 2013;31(4):741–6. DOI: 10.1007/s00345-013-1076-5.
- Anderson R.U., Wise D., Sawyer T., Chan C.A. Sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: improvement after trigger point release and paradoxical relaxation training. *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1534–8. DOI: 10.1016/j.juro.2006.06.010.
- Crofts M., Mead K., Persad R., Horner P. How to manage the chronic pelvic pain syndrome in men presenting to sexual health services. *Sex Transm Infect* 2014;90(5):370–3. DOI: 10.1136/sextrans-2013-051432.
- Butler J.D., Hershman M.J., Leach A. Painful ejaculation after inguinal hernia repair. *J R Soc Med* 1998;91(8):432–3. DOI: 10.1177/014107689809100811.
- Винаров А.З. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении синдрома хронической тазовой боли. *Урология* 2017;(1):114–23. [Vinarov A.Z. Modern view on etiology, pathogenesis and treatment of chronic pelvic pain syndrome. *Urologiya* = *Urology* 2017;(1):114–23. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urol.2017.1.114-122.
- Barnas J.L., Pierpaoli S., Ladd P. et al. The prevalence and nature of orgasmic dysfunction after radical prostatectomy. *BJU Int* 2004;94(4):603–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.05009.x.
- Barnas J., Parker M., Guhring P., Mulhall J.P. The utility of tamsulosin in the management of orgasm-associated pain: a pilot analysis. *Eur Urol* 2005;47(3):361–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.10.020.
- Wagenlehner F., van Till J.W.O., Magri V. et al. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) symptom evaluation in multinational cohorts of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol* 2013;63(5):953–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.042.
- Krieger J.N., Egan K.J., Ross S.O. et al. Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of “chronic prostatitis”. *Urology* 1996;48(5):715–21. DOI: 10.1016/S0090-4295(96)00421-9.
- Trinchieri A., Magri V., Cariani L. et al. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Arch Ital Urol Androl* 2007;79(2):67–70.
- Громов А.И., Прохоров А.В. Клинико-эхографическая диагностика острого везикулита. Уральский медицинский журнал 2017;(2):145–58. [Gromov A.I., Prokhorov A.V. Clinical and ultrasonographic diagnosis of acute vesiculitis. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal* = *Ural Medical Journal* 2017;(2):145–58. (In Russ.)].
- Сайдзода Б.И. Особенности клиники негонококковых уретритов. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов 2019;(4):45–7. [Saidzoda B.I. Clinical features of nongonococcal urethritis. *Zdorov'e, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov* = *Health, Demography, Ecology of Finno-Ugric People* 2019;(4):45–7. (In Russ.)].
- Ssentongo A.E., Kwon E.G., Zhou S. et al. Pain and dysfunction with sexual activity after inguinal hernia repair: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg* 2020;230(2):237–50.e7. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.10.010.
- Tolver M.A., Rosenberg J. Pain during sexual activity before and after laparoscopic inguinal hernia repair. *Surg Endosc* 2015;29(12):3722–5. DOI: 10.1007/s00464-015-4143-8.
- Aasvang E.K., Möhl B., Bay-Nielsen M., Kehlet H. Pain related sexual dysfunction after inguinal herniorrhaphy. *Pain* 2006;122(3):258–63. DOI: 10.1016/j.pain.2006.01.035.
- Andresen K., Burcharth J., Fonnes S. et al. Sexual dysfunction after inguinal hernia repair with the Onstep versus Lichtenstein technique: a randomized clinical trial. *Surgery* 2017;161(6):1690–5. DOI: 10.1016/j.surg.2016.12.030.
- Kehlet H., Jensen T.S., Woolf C.J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367(9522):1618–25. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68700-X.
- Rosen R., Altwein J., Boyle P. et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003;44(6):637–49. DOI: 10.1016/j.eururo.2003.08.015.

33. Hossain M.S., Naser M.F., Islam M.R. Evaluation of sexual function after thulium laser enucleation of prostate. *J Urol* 2019;201 Suppl 4:e642.
34. Brookes S.T., Donovan J.L., Peters T.J. et al. Sexual dysfunction in men after treatment for lower urinary tract symptoms: evidence from randomized controlled trial. *BMJ* 2002;324(7345): 1059–61. DOI: 10.1136/bmj.324.7345.1059.
35. Briganti A., Naspro R., Gallina A. et al. Impact on sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial. *J Urol* 2006;175(5):1817–21. DOI: 10.1016/s0022-5347(05)00983-3.
36. Muntener M., Aellig S., Kuettel R. et al. Sexual function after transurethral resection of the prostate (TURP): results of an independent prospective multicentre assessment of outcome. *Eur Urol* 2007;52(2):510–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.01.088.
37. Ceruti C., Sibona M., Gorla C. et al. HP-04-002 BPH- and BPHsurgery-related ejaculation disorders: results from a prospective observational trial. *J Sex Med* 2019;16(5):S36. DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.03.131
38. Aizenberg D., Zemishlany Z., Hermesh H. et al. Painful ejaculation associated with antidepressants in four patients. *J Clin Psychiatry* 1991;52(11):461–3.
39. Monteiro W.O., Noshirvani H.F., Marks I.M., Lelliott P.T. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder. A controlled trial. *Br J Psychiatry* 1987;151:107–12. DOI: 10.1192/bjp.151.1.107.
40. Hsu J.H., Shen W.S. Male sexual side effect associated with antidepressants: a descriptive clinical study of 32 patients. *Int J Psychiatry Med* 1995;25(2): 191–201. DOI: 10.2190/1DHU-Y7L7-9GKG-V7WV.
41. Kraus M.B., Wie C.S., Gorlin A.W. et al. Painful ejaculation with cyclobenzaprine: a case report and literature review. *Sex Med* 2015;3(4):343–5. DOI: 10.1002/sm2.93.
42. Angunawela R.M., Shepherd D.F., Hayward M.J., De Silva A.H. Ejaculatory pain associated with a pelvic arteriovenous malformation. *Sex Transm Infect* 2001;77(5):385. DOI: 10.1136/sti.77.5.385.
43. Sundar R., Sundar G. Zinner syndrome: an uncommon cause of painful ejaculation. *BMJ Case Rep* 2015;2015:bcr2014207618. DOI: 10.1136/bcr-2014-207618.
44. Fiaschetti V., Greco L., Giuricin V. et al. Zinner syndrome diagnosed by magnetic resonance imaging and computed tomography: role of imaging to identify and evaluate the uncommon variation in development of the male genital tract. *Radiol Case Rep* 2017;12(1):54–8. DOI: 10.1016/j.radcr.2016.10.007.
45. AlArifi M., Al-Gahwary M., Gomha M. The association of renal agenesis and ipsilateral seminal vesicle cyst: Zinner syndrome case report. *Case Rep Urol* 2019;2019:1242149. DOI: 10.1155/2019/1242149.
46. Haddock P., Wagner J.R. Seminal vesicle cyst with ipsilateral renal agenesis and ectopic ureter (Zinner syndrome). *Urology* 2015;85(5):e41–2. DOI: 10.1016/j.urology.2015.02.015.
47. Зайцев Н.В., Некрасов А.С., Стрижова М.А. и др. Синдром Циннера. Трансуретральная инцизия кисты семявыбрасывающего протока. Клиническое наблюдение. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2019;(4):156–9. [Zaytsev N.V., Nekrasov A.S., Strizhova M.A. et al. Zinner syndrome. Transurethral resection of an ejaculatory duct cyst. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik* = *Kremlin Medicine Journal* 2019;(4):156–9. (In Russ.)].
48. Nickel J.C., Narayan P., McKay J., Doyle C. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. *J Urol* 2004;171(4):1594–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000117811.40279.19.
49. Lira Neto F.T., Bach P.V., de Miranda E.P. et al. Management of ejaculatory duct obstruction by seminal vesiculoscopy: case report and literature review. *JBRA Assist Reprod* 2020;24(3):382–6. DOI: 10.5935/1518-0557.20190075.
50. Johnson C.W., Bingham J.B., Goluboff E.T., Fisch H. Transurethral resection of the ejaculatory ducts for treating ejaculatory symptoms. *BJU Int* 2005;95(1):117–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.05261.x.
51. Lawler L.P., Cosin O., Jarow J.P., Kim H.S. Transrectal US-guided seminal vesiculography and ejaculatory duct recanalization and balloon dilation for treatment of chronic pelvic pain. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17(1):169–73. DOI: 10.1097/01.rvi.0000186956.00155.26.
52. Liao L.-G., Li Y.-F., Zhang Y. et al. Etiology of 305 cases of refractory hematospermia and therapeutic options by emerging endoscopic technology. *Sci Rep* 2019;9(1):5018. DOI: 10.1038/s41598-019-41123-2.
53. Bensignor M.F., Labat J., Robert R. et al. Diagnostic and therapeutic nerve blocks for patients with perineal non-malignant pain. In: 8th World Congress on Pain. Vancouver, 1996. P. 56.
54. Hibner M., Desai N., Robertson L.J. et al. Pudendal neuralgia. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17(2):148–53. DOI: 10.1016/j.jmig.2009.11.003.
55. Shafik A. Pudendal canal syndrome. Description of a new syndrome and its treatment. Report of 7 cases. *Coloproctology* 1991;13:102–10.
56. Robert R., Labat J.J., Bensignor M. et al. Decompression and transposition of the pudendal nerve in pudendal neuralgia: a randomized controlled trial and long-term evaluation. *Eur Urol* 2005;47(3):403–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.09.003.
57. Robert R., Prat-Pradal D., Labat J.J. et al. Anatomic basis of chronic perineal pain: role of the pudendal nerve. *Surg Radiol Anat* 1998;20(2):93–8. DOI: 10.1007/BF01628908.
58. Shafik A. Pudendal canal syndrome as a cause of vulvodynia and its treatment by pudendal nerve decompression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80(2):215–20. DOI: 10.1016/s0301-2115(98)00110-9.

Вклад авторов

М.Н. Рустамов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи.

А.З. Винаров, Л.М. Рапопорт: научное редактирование, научное консультирование;

А.З. Мифтахов, Р.Ф. Ахтямов: анализ полученных данных.

Authors' contributions

M.N. Rustamov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

A.Z. Vinarov: L.M. Rapoport: scientific editing of the article, scientific advice;

A.Z. Miftakhov: R.F. Akhtyamov: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Н. Рустамов / M.N. Rustamov: <https://orcid.org/0000-0003-4768-3841>

А.З. Винаров / A.Z. Vinarov: <https://orcid.org/0000-0001-9510-9487>



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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Сравнительная характеристика анестезии с использованием оригинального и неоригинального препаратов севофлурана при урологических операциях у детей: результаты проспективного исследования

Д.В. Прометной^{1,2}, А.Д. Майоров¹, М.В. Быков^{1,3}, В.О. Федюшкина¹, П.Е. Анчутин⁴,
А.Д. Парафийник⁴, С.А. Разумов⁵

¹ГБУЗ «Московский областной центр охраны материнства и детства»; Россия, 140014 Люберцы, Октябрьский просп., 338а;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; Россия, 10703 Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2;

⁵НАО «Медицинский университет Астана»; Казахстан, 010000 Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 49а

Контакты: Дмитрий Владимирович Прометной prometnoy.d.v@gmail.com

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения оригинального и неоригинального препаратов севофлурана в ходе урологических операций у детей.

Материалы и методы. Пациенты урологического профиля в возрасте 3–6 лет без коморбидной патологии перенесли оперативное вмешательство продолжительностью не более 40 мин под ингаляционной анестезией, для которой в 1-й группе ($n = 11$) применяли оригинальный севофлуран, во 2-й группе ($n = 11$) — неоригинальный севофлуран. Глубину анестезии оценивали по би-спектральному индексу.

Результаты. У пациентов, получавших неоригинальный севофлуран, синдром возбуждения до начала анестезии и во вводном ее периоде наблюдался соответственно в 54,5 и 72,7 % случаев, реакция на установку ларингеальной маски — в 36,4 % случаев. Данные реакции отсутствовали у пациентов, получавших оригинальный севофлуран. Неоригинальный препарат вызывал более глубокое угнетение сознания; различия с группой оригинального препарата на 15-й и 20-й минутах достигали уровня статистической значимости: 44 (42; 46) против 50 (49; 54; $p = 0,0001$) и 42 (40; 46) против 50 (47; 56; $p = 0,003$) соответственно. Глубина анестезии при использовании неоригинального севофлурана была непостоянной, в отличие от таковой при применении оригинального препарата.

Заключение. Несмотря на одинаковую формулу оригинального и неоригинального препаратов севофлурана, неоригинальный препарат характеризуется большей частотой возникновения синдрома возбуждения и реакции на установку ларингеальной маски и непостоянной глубиной анестезии.

Ключевые слова: севофлуран, оригинальный препарат, неоригинальный препарат, дженерик, анестезия, дети

Для цитирования: Прометной Д.В., Майоров А.Д., Быков М.В. и др. Сравнительная характеристика анестезии с использованием оригинального и неоригинального препаратов севофлурана при урологических операциях у детей: результаты проспективного исследования. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):30–37.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-30-37



Comparative characteristics of original and non-original sevoflurane in urological operations in children: a prospective study results

D. V. Prometnoy^{1,2}, A. D. Mayorov¹, M. V. Bykov^{1,3}, V. O. Fedyushkina¹, P. E. Anchutin⁴, A. D. Parafiyinik⁴, S. A. Razumov⁵

¹Moscow Regional Center for Maternity and Childhood Protection; 338a Oktyabrsky Ave., Lyubertsy 140014, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴V.A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 25 Petrovka St., Moscow 10703, Russia;

⁵Astana Medical University; 49a Beybitshilik St., Nur-Sultan 010000, Kazakhstan

The study objective is to evaluate the effectiveness and safety of the original and non-original sevoflurane during urological operations in children.

Materials and methods. Patients of urological profile 3–6 years old without comorbid pathology underwent surgery lasting no more than 40 min under inhalation anesthesia: in group 1 – original sevoflurane ($n = 11$), group 2 – non-original sevoflurane ($n = 11$). The depth of anesthesia was evaluated using bispectral index monitoring.

Results. In the group of non-original sevoflurane, the excitation syndrome before the beginning of anesthesia and in its introductory period was noted in 54.5 and 72.7 % respectively, the reaction to the introduction of a laryngeal mask – in 36.4 % of patients in the absence of these reactions in the group of the original drug. There was a higher depth of anesthesia in non-original drug with the achievement of statistically significant differences in the indicator at 15 and 20 min: 44 (42; 46) vs 50 (49; 54; $p = 0.0001$) and 42 (40; 46) vs 50 (47; 56; $p = 0.003$) respectively, as well unstable level of depth of anesthesia of the group of non-original sevoflurane compared to the original during the period of maintaining anesthesia.

Conclusion. Despite the same formula of the original and non-original sevoflurane, the non-original drug was characterized by a greater frequency of excitation syndrome and reaction to the introduction of a laryngeal mask and unstable depth of anesthesia.

Key words: sevoflurane, original drug, nonoriginal drug, generic drug, anesthesia, children

For citation: Prometnoy D.V., Mayorov A.D., Bykov M.V. et al. Comparative characteristics of original and non-original sevoflurane in urological operations in children: a prospective study results. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(3):30–37. (In Russ.).

Введение

Севофлуран широко применяется в педиатрической практике для ингаляционной анестезии. Очевидное достоинство этого препарата заключается в скорости погружения пациента в наркоз и выхода из него при достаточной его глубине, что крайне важно при краткосрочных операциях в детской урологии и андрологии [1–3]. В научном сообществе ведется дискуссия о целесообразности использования неоригинальных препаратов (дженериков) севофлурана, которые считаются условно сопоставимыми с оригинальным препаратом по своим характеристикам ввиду одинаковой химической формулы [4–6]. Закупка неоригинальных препаратов в государственных масштабах представляется выгодной по причине их более низкой цены. Однако зарубежные авторы указывают на различия в свойствах оригинального препарата и дженериков, выявленные в ходе исследований имеющихся на иностранном рынке препаратов [7, 8]. Дефицит информации по вопросу применения указанных препаратов в педиатрии стал поводом к проведению настоящего исследования.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения оригинального и неоригинального препаратов севофлурана в ходе урологических операций у детей.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование с участием пациентов в возрасте 3–6 лет, поступивших в урологическое отделение Московского областного центра охраны материнства и детства с 01.04.2019 по 01.10.2019 для проведения одномоментной хирургической коррекции.

Критерии включения: функциональный статус по шкале Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists) [9,10] не выше

II класса, оценка риска послеоперационной тошноты и рвоты [11–13] не более 2 баллов, продолжительность операции не более 40 мин, наличие уроандрологической патологии, требующей одномоментной хирургической коррекции.

Критерии исключения: коморбидная острая и хроническая патология, врожденные пороки развития, статус по шкале Американского общества анестезиологов выше II класса, оценка риска послеоперационной тошноты и рвоты >2 баллов.

В 1-ю группу включены 11 пациентов, у которых для анестезии использовали оригинальный севофлуран, во 2-ю группу — 11 пациентов, у которых применяли неоригинальный севофлуран. Все пациенты были мужского пола. Медиана возраста пациентов обеих групп составила 3 (3; 5) года ($p = 0,818$), медиана массы тела пациентов 1-й и 2-й групп — соответственно 17,5 (16,3; 20,0) и 18,0 (16,5; 19,0) кг ($p = 0,844$). Группы были сопоставимы по частоте нозологий (табл. 1).

Применяли комбинированную анестезию. Использовали наркозно-дыхательный аппарат Wato EX-65 Pro (Mindray, Китай), испаритель для севофлурана Mindray V60. Уровень глубины анестезии оценивали по биспектральному индексу (bispectral index, BIS) [14, 15]. Накануне операции пациентов осматривал анестезиолог в соответствии с приказом Минздрава России от 12.11.2012 № 909н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю «анестезиология и реаниматология». Устанавливалась стандартная энтеральная пауза [16]. Премедикация не использовалась. Обеспечивался «гарвардский стандарт» неинвазивного мониторинга [17, 18]. Фиксировали время достижения глубины анестезии, соответствующей BIS 40, наличие периода возбуждения при вводной анестезии и случаи удлинения периода возбуждения (>15 с), продолжительность

Таблица 1. Частота различных нозологий у оперированных пациентов

Table 1. Frequency of various nosologies in operated patients

Нозология Nosology	Пациенты, получавшие оригинальный севофлуран (n = 11) Patients who received original sevoflurane (n = 11)		Пациенты, получавшие неоригинальный севофлуран (n = 11) Patients who received non-original sevoflurane (n = 11)		p
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	
Гидроцеле Hydrocele	8	72,7	7	63,6	0,785
Киста семенного канатика Spermatic cord cyst	2	18,2	2	18,2	1,000
Фимоз Phimosis	0	0,0	0	0,0	—
Паховая грыжа Inguinal hernia	0	0,0	1	9,1	—
Киста семенного канатика + фимоз Spermatic cord cyst + phimosis	1	9,1	1	9,1	1,000

периода достижения 1-го уровня III стадии наркоза, утраты роговичного и ресничного рефлексов, перманентного миоза и центрирования зрачков.

По достижении указанных целевых точек анестезии повторно измеряли частоту сердечных сокращений, систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление, уменьшали объемную долю севофлурана в газовом потоке одномоментно до 2,5 %, кислорода до 30 %, снижали скорость введения газового потока до 2 л/мин, устанавливали периферический венозный катетер, ларингеальную маску, оценивали наличие реакции на указанные манипуляции.

Анестезию поддерживали путем введения газового потока с объемной долей севофлурана 2,5 %, кислорода 30 % со скоростью 1,5 л/мин. Указанные параметры варьировали для достижения глубины наркоза, соответствующей BIS 40–50. Анальгезию обеспечивали путем однократного болюсного введения 0,005 % раствора фентанила в дозе 4 мкг/кг перед осуществлением разреза. Каждые 5 мин регистрировали BIS, минимальную альвеолярную концентрацию (МАК), объемную долю (%) севофлурана в испарителе, в контуре вдоха и выдоха, максимальную концентрацию углекислого газа в конце каждого дыхательного цикла, частоту сердечных сокращений, систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление.

Объемную долю севофлурана одномоментно уменьшали до 0 %, скорость введения газовой смеси увеличивали до 8 л/мин, регистрировали время достижения BIS >70, время достижения МАК пробуждения (0,8) [19]. Фиксировали длительность периода восстановления спонтанного дыхания. Контролировали максимальную концентрацию углекислого газа в конце каждого дыхательного цикла (не более 50 мм рт. ст.).

Для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты вводили 0,4 % раствор дексаметазона в дозе 0,15 мг/кг. Регистрировали эпизоды раннего и позднего возникновения послеоперационной тошноты и рвоты.

При продолжительности оперативного вмешательства >30 мин вводили раствор стерофундин изотонический (B. Braun, Германия) с момента установки венозного катетера в дозе, определенной по формуле Holliday–Segar [20, 21].

Для статистической обработки использовали программы Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и Statistica 12 (Statsoft, США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Количественные показатели представлены в виде медианы 25-го и 75-го центилей, качественные — в процентах и абсолютных числах. Оценка различий качественных показателей выполнена при помощи критерия χ^2 для таблиц вида 2×2 или при помощи точного критерия Фишера при количестве наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы <5. Различия количественных показателей оценивали путем вычисления критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Реакция на установку ларингеальной маски имела место у 4 (36,4 %) пациентов, получавших неоригинальный севофлуран, и отсутствовала у пациентов, получавших оригинальный севофлуран (табл. 2).

Синдром возбуждения до начала анестезии наблюдался у 45,5 % пациентов, получавших оригинальный севофлуран, и у 54,5 % пациентов, получавших неоригинальный севофлуран, синдром возбуждения во вводном периоде — соответственно у 54,5 и 72,7 % (см. табл. 2).

Таблица 2. Частота нежелательных анестезиологических реакций

Table 2. Frequency of unwanted anesthetic reactions

Нежелательная реакция Unwanted reaction	Пациенты, получавшие оригинальный севофлуран (n = 11) Patients who received original sevoflurane (n = 11)		Пациенты, получавшие неоригинальный севофлуран (n = 11) Patients who received non-original sevoflurane (n = 11)		p
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	
Синдром возбуждения до начала анестезии Excitation syndrome before anesthesia	5	45,5	6	54,5	0,669
Синдром возбуждения при вводной анестезии Excitation syndrome with induction anesthesia	6	54,5	8	72,7	0,375
Синдром возбуждения при вводной анестезии при исходном синдроме возбуждения Excitation syndrome with induction anesthesia with the pre-excitation syndrome	3	27,3	3	27,3	1,000
Реакция на введение катетера при наступлении III стадии Reaction to the introduction of a catheter at the beginning of stage III of anesthesia	1	9,1	1	9,1	1,000
Реакция на установку ларингеальной маски на I-м уровне III стадии наркоза Reaction to the introduction of a laryngeal mask in III stage of anesthesia	0	0	4	36,4	—
Поздний синдром послеоперационной тошноты и рвоты Late postoperative nausea and vomiting syndrome	1	9,1	0	0	—

Отмечено отсутствие резких изменений глубины анестезии при использовании оригинального севофлурана (в среднем от BIS 42 на 5-й минуте до BIS 50–51 на 10–30-й минутах) и наличие значительных изменений глубины анестезии при использовании неоригинального препарата (пилообразный график с меньшей глубиной на 5-й и 10-й минутах и ее увеличением к 30-й минуте (см. рисунок)). На 15-й и 20-й минутах глубина анестезии при использовании неоригинального севофлурана была статистически значимо выше, чем при введении оригинального препарата: BIS 50 (49; 54) против 44 (42; 46) ($p = 0,000$) и 50 (47; 56) против 42 (40; 46) ($p = 0,003$) соответственно. В целом глубина анестезии при использовании неоригинального препарата была выше, чем при применении оригинального.

Глубина анестезии различалась вопреки тому, что скорость потока свежей газовой смеси в группе оригинального севофлурана была выше на 15-й и 20-й минутах, чем в группе неоригинального препарата: 1,8 (1,5; 2,0) л/мин против 1,5 (1,5; 1,5) л/мин ($p = 0,039$) и 1,8 (1,5; 2,0) л/мин против 1,5 (1,5; 1,5) л/мин ($p = 0,034$) соответственно.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, кривая МАК неоригинального препарата, в отличие от оригинального, характеризовалась непостоянством; наблюдалось снижение МАК после 15-й минуты анестезии.

Не выявлено существенных различий в продолжительности временных периодов, характеризующих течение анестезии (табл. 3). Отсутствовали значимые различия в частоте сердечных сокращений, уровне систолического, диастолического, среднего артериального давления между группами.

Обсуждение

Схожие результаты опубликованы Y. Yanli и соавт., изучившими особенности анестезии при использовании оригинального севофлурана и дженерика у взрослых больных уроандрологического профиля [7]. С.Р. Томал и соавт. также выявили меньшую глубину анестезии с применением неоригинального препарата при осмотре глазного дна у детей — пациентов онкогематологического профиля [22].

Особенности течения анестезии при использовании оригинального препарата и дженерика исследователи связывают с различиями в составе.

Как в оригинальном, так и в неоригинальных препаратах содержание основной субстанции (севофлурана) составляет более 99,998 %. Но оригинальный препарат содержит больше воды по сравнению с дженериком: соответственно 0,07 и 0,003 % массы к объему. Существенно, что оригинальный препарат характеризуется испарением значительной части воды в течение 3 сут после заполнения испарителя, в то время как содержание воды

Таблица 3. Временные характеристики течения анестезии

Table 3. Temporal characteristics of anesthesia

Параметр Parameter	Пациенты, получавшие оригинальный севофлуран (n = 11) Patients who received original sevoflurane (n = 11)			Пациенты, получавшие неоригинальный севофлуран (n = 11) Patients who received non-original sevoflurane (n = 11)			p
	Me	LQ	HQ	Me	LQ	HQ	
Достижение БИС 40 Achievement BIS 40	1 мин 55 с 1 min 55 s	1 мин 30 с 1 min 30 s	2 мин 14 с 2 min 14 s	2 мин 2 min	1 мин 30 с 1 min 30 s	2 мин 25 с 2 min 25 s	0,357
Достижение БИС 70 Achievement BIS 70	4 мин 29 с 4 min 29 s	2 мин 54 с 2 min 54 s	5 мин 20 с 5 min 20 s	5 мин 36 с 5 min 36 s	4 мин 30 с 4 min 30 s	6 мин 35 с 6 min 35 s	0,130
Достижение минимальной альвеолярной концентрации пробуждения Achievement of minimum alveolar concentration-awake	1 мин 7 с 1 min 7 s	1 мин 3 с 1 min 3 s	1 мин 20 с 1 min 20 s	1 мин 10 с 1 min 10 s	1 мин 4 с 1 min 4 s	2 мин 19 с 2 min 19 s	0,511
Утрата роговичного и ресничного рефлексов Corneal and ciliary reflexes loss	3 мин 3 min	2 мин 24 с 2 min 24 s	3 мин 24 с 3 min 24 s	3 мин 20 с 3 min 20 s	2 мин 56 с 2 min 56 s	4 мин 7 с 4 min 7 s	0,189
Наступление миоза и центрирования зрачка Onset of miosis and constricted of the pupil	3 мин 3 min	2 мин 24 с 2 min 24 s	3 мин 24 с 3 min 24 s	3 мин 20 с 3 min 20 s	2 мин 56 с 2 min 56 s	4 мин 14 с 4 min 14 s	0,148
Появление спонтанного дыхания The beginning of spontaneous breathing	4 мин 23 с 4 min 23 s	2 мин 13 с 2 min 13 s	5 мин 1 с 5 min 1 s	4 мин 46 с 4 min 46 s	4 мин 18 с 4 min 18 s	5 мин 45 с 5 min 45 s	0,237

Примечание. БИС — биспектральный индекс; HQ — 75-й центиль; LQ — 25-й центиль; Me — медиана.

Note. BIS — bispectral index; HQ — highest quartile; LQ — lower quartile; Me — mediana.

в неоригинальном препарате столь значимо не изменяется. Тем не менее даже по окончании 3 сут содержание воды в оригинальном препарате остается более высоким по сравнению с дженериком. Это свойство оригинального препарата определяет предписание производителя заполнять испаритель всем объемом флакона после вскрытия последнего и осушения испарителя по окончании анестезии или серии анестезий в течение дня.

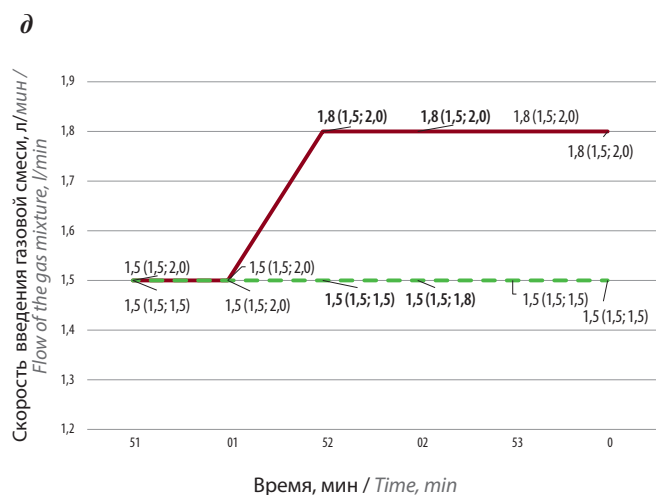
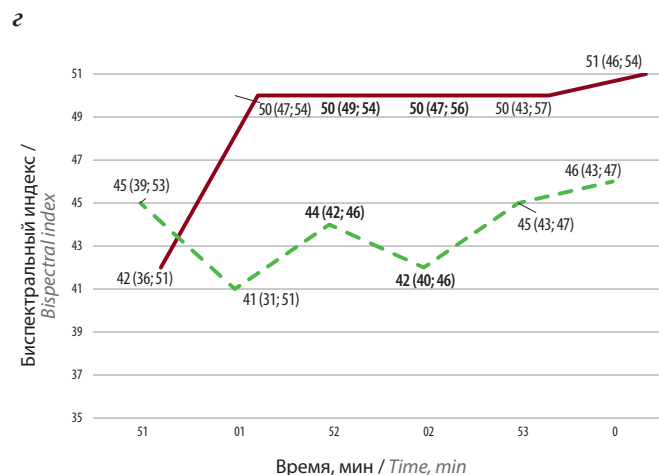
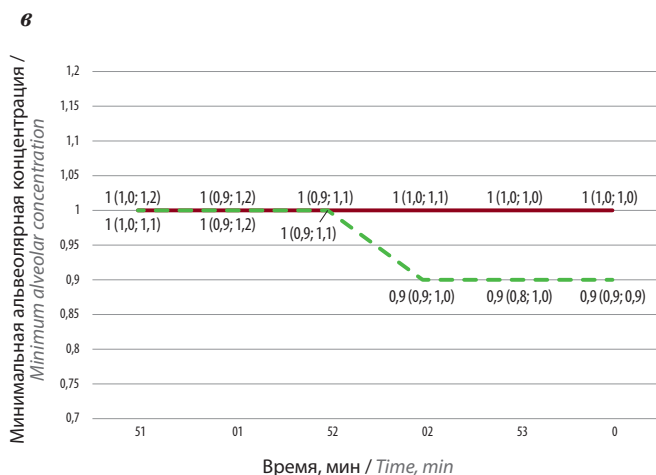
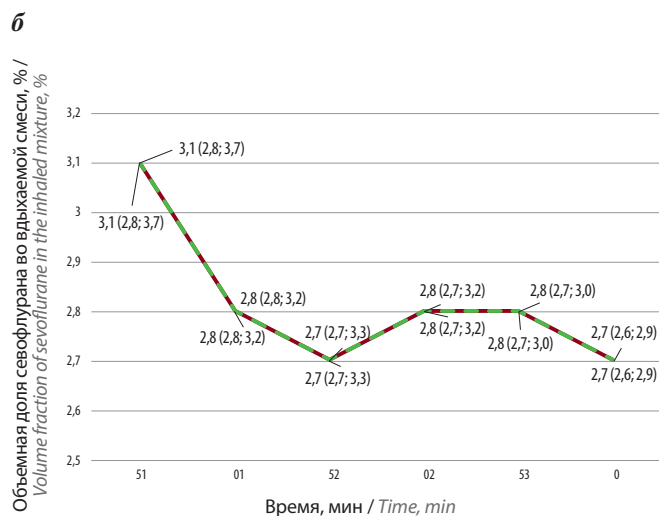
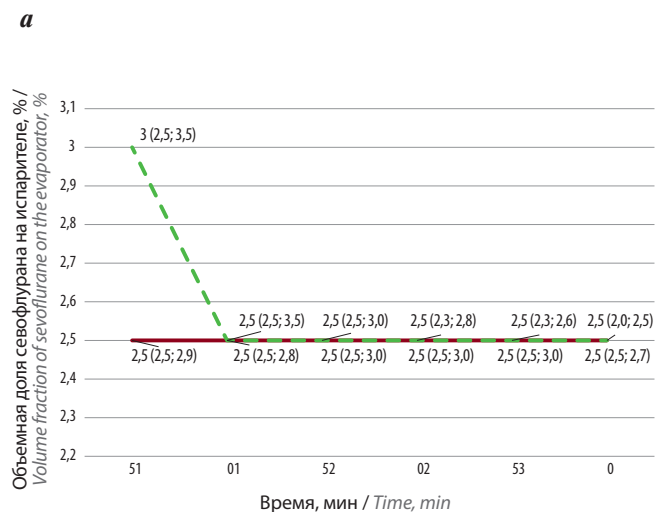
Оригинальный препарат также содержит меньшее количество примесей (субстанции А и севометилэфира) ($p < 0,05$) по сравнению с неоригинальными препаратами, содержащими также гексафторизопропанол. Исследователи подчеркивают, что влияние этих различий в составе препаратов севофлурана на протекание наркоза изучено недостаточно полно [4]. Y. Li и соавт. установили, что в неоригинальном препарате sevopress (Baxter, Япония), содержащем меньшее количество воды, образовалась статистически значимо более высокая концентрация субстанции А, чем в оригинальном препарате [23].

При дегградации севофлурана образуются кислоты Льюиса и гидрофлуоровая кислота, которые являются раздражителями. Они повреждают слизистую оболочку

дыхательных путей и провоцируют возникновение нежелательных реакций, в том числе и на введение ларингеальной маски. Вода же служит ингибитором распада севофлурана [24]. Предполагается, что различия в упаковке и использование стекла и алюминия повышают вероятность образования токсичных веществ, включая кислоты Льюиса, и обуславливают различия в течении анестезии [22, 25]. Однако есть и данные о том, что существенные различия в течении анестезии не зависят от того, используется ли оригинальный или неоригинальный препарат [26].

Заключение

Использование неоригинального препарата сопровождается колебаниями глубины анестезии, несмотря на более глубокое угнетение сознания по сравнению с оригинальным препаратом. Применение оригинального препарата характеризуется стабильными значениями BIS и МАК, несмотря на некоторое непостоянство концентрации севофлурана на вдохе и больший поток газовой смеси, что свидетельствует о том, что более предпочтительно использовать оригинальный севофлуран при уроандрологических операциях у детей.



— Оригинальный севофлуран / Original sevoflurane
— Неоригинальный севофлуран / Non-original sevoflurane

Сравнительная характеристика течения анестезии с использованием оригинального и неоригинального севофлурана: а — объемная доля севофлурана на испарителе; б — объемная доля севофлурана во вдыхаемой смеси; в — минимальная альвеолярная концентрация; г — биспектральный индекс; д — скорость введения газовой смеси. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые межгрупповые различия

Comparative characteristics of anesthesia using original and non-original sevoflurane: а — volume fraction of sevoflurane on the evaporator; б — volume fraction of sevoflurane in the inhaled mixture; в — minimum alveolar concentration; г — bispectral index; д — flow of the gas mixture. Bold indicates statistically significant intergroup differences

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

- Duffen A., Williams A. Should sevoflurane be used for maintenance of anesthesia in children. *Br J Hosp Med (Lond)* 2011;72(10):598. DOI: 10.12968/hmed.2011.72.10.598.
- Castro R.H. Sevoflurane well-handled in children is excellent, but in the wrong hands can be life-threatening. *J Invest Surg* 2019 Jun 4;1–2. DOI: 10.1080/08941939.2019.1616860.
- Mongodi S., Ottonello G., Viggiano R. et al. Ten-year experience with standardized non-operating room anesthesia with Sevoflurane for MRI in children affected by neuro-psychiatric disorders. *BMC Anesthesiol* 2019;19(1):235. DOI: 10.1186/s12871-019-0897-1.
- Yamakage M., Hirata N., Saijo H. et al. Analysis of the composition of “original” and generic sevoflurane in routine use. *Br J Anaesth* 2007;99(6):819–23. DOI: 10.1093/bja/aem296.
- Ai-Nasser B. [Sevoflurane and propofol: original and generic (In French)]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27(1):120–2. DOI: 10.1016/j.annfar.2007.11.010.
- Portella A.A., Laurence S.M., Rosa D.M. et al. A double-blind comparative study between Generic Sevoflurane and Sevorane. *Rev Bras Anesthesiol* 2012;60(5):466–74. DOI: 10.1016/S0034-7094(10)70058-1.
- Yanli Y., Ozdemir M., Bakan N. et al. Comparison of two different forms of sevoflurane for anesthesia maintenance and recovery. *Minerva Anesthesiol* 2017;83(3):274–81. DOI: 10.23736/S0375-9393.16.11406-3.
- Denise A.O., Denise T.F., Carla H. et al. Minimum alveolar concentrations and hemodynamic effects of two different preparations of sevoflurane in pigs. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65(5):531–7. DOI: 10.1590/S1807-59322010000500011.
- ASA Physical Status Classification System. Available at: <https://www.asahq.org/>
- standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system.
- Hurtwitz E.E., Simon M., Vinta S.R. et al. Adding examples to the ASA – Physical Status Classification improves correct assignment to patient. *Anesthesiology* 2017;126(4):614–22. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001541.
- Weibach C., Rahe-meyer N., Raymonds K. et al. Postoperative nausea and vomiting (PONV): usefulness of the Apfel-score for identification of high risk patients for PONV. *Acta Anaesthesiol Belg* 2006;57(4):361–3.
- Smith C.A., Ruth-Sahd L. Reducing the incidence of postoperative nausea and vomiting begins with risk screening: an evaluation of the evidence. *J Perianesth Nurs* 2016;31(2):158–71. DOI: 10.1016/j.jopan.2015.03.011.
- Анестезия в детской практике. Под ред. В.В. Лазарева. М.: МЕДпресс-информ, 2016. С. 133–140. [Anesthesia in children's practice. Ed. by V.V. Lazarev. Moscow: MEDpress-inform, 2016. Pp. 133–140. (In Russ.)].
- Denman W.T., Swanson E.L., Rosow D. et al. Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg* 2000;90(4):872–7. DOI: 10.1097/00005539-200004000-00018.
- Bard J.W. The BIS monitor: a review and technology assessment. *ANAA J* 2001;69(6):477–83.
- Toms A.S., Rai E. Operative fasting guidelines and postoperative feeding in paediatric anaesthesia-current concepts. *Indian J Anaesth* 2019;63(9):707–12. DOI: 10.4103/ija.IJA_484_19.
- Eichhorn J.H., Cooper J.B., Cullen D.J. et al. Standards for patient monitoring during anesthesia at Harvard Medical School. *JAMA* 1986;256(8):1017–20.
- Craft T.M., Upton P.M. Key questions in anaesthesia. 3rd edn. Oxford: BIOS Scientific, 2001. 140 p.
- Miller anesthesia. Ed. by D.M. Ronald, H.C. Neal, I.E. Lars et al. Philadelphia: Elsevier, 2019. Vol. 1. Pp. 1330–1331.
- Неотложная помощь и интенсивная терапия в педиатрии. Под ред. В.В. Лазарева. М.: МЕДпресс-информ, 2016. С. 68–74. [Emergency care and intensive care in Pediatrics. Ed. by V.V. Lazarev. Moscow: MEDpress-inform, 2016. Pp. 68–74. (In Russ.)].
- Holliday M.A., Segar W.E. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19(5):823–32.
- Tomal C.R., Silva A.G., Yamashita A.M. et al. Assessment of induction, recovery, agitation upon awakening, and consumption with the use of two brands of sevoflurane for ambulatory anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol* 2012;62(2):54–172. DOI: 10.1016/S0034-7094(12)70115-0.
- Li Y., Li Y.C., Zhang Y.N. et al. Degradation products of different water content sevoflurane in carbon dioxide absorbents by gas chromatography-mass spectrometry analysis. *Chin Med J (Engl)* 2011;124(7):1050–4.
- Kharasch E.D., Subbarao G.N., Cromack K.R. et al. Sevoflurane formulation water content influences degradation by Lewis acids in vaporizers. *Anesth Analg* 2009;108(6):1796–802. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a3d72b.
- Baker M.T. Sevoflurane: are there differences in products? *Anesth Analg* 2007;104(6):1447–51. DOI: 10.1213/01.ane.0000263031.96011.36.
- Byon H.J., Choi B.M., Bang J.Y. et al. An open-label comparison of a new generic sevoflurane formulation with original sevoflurane in patients scheduled for elective surgery under general anesthesia. *Clin Ther* 2015;37(4):887–901. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.01.012.

Благодарность. Авторы выражают особую благодарность главному врачу Московского областного центра охраны материнства и детства д.м.н. Т.Н. Мельник за административную поддержку исследования.

Acknowledgment. Authors express special thanks to T.N. Melnik, MD, PhD, Chief Physician of the Moscow Regional Center for Maternity and Childhood Protection for the administrative support.

Вклад авторов

Д.В. Прометной: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;

А.Д. Майоров: получение данных для анализа, обработка полученных данных;

М.В. Быков, С.А. Разумов: научное редактирование, научное консультирование, написание текста статьи;

В.О. Федюшкина, П.Е. Анчутин, А.Д. Парафийник: получение данных для анализа, обработка полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.



Authors' contributions

D.V. Prometnoy: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
A.D. Mayorov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
M.V. Bykov, S.A. Razumov: scientific editing, scientific advice, article writing;
V.O. Fedyushkina, P.E. Anchutin, A.D. Parafiyuk: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications on the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Прометной / D.V. Prometnoy: <https://orcid.org/0000-0003-4653-4799>
А.Д. Майоров / A.D. Mayorov: <https://orcid.org/0000-0003-3245-603X>
М.В. Быков / M.V. Bykov: <https://orcid.org/0000-0003-4537-2548>
П.Е. Анчутин / P.E. Anchutin: <https://orcid.org/0000-0002-5382-7197>
А.Д. Парафийник / A.D. Parafiyuk: <https://orcid.org/0000-0002-1751-3369>
С.А. Разумов / S.A. Razumov: <https://orcid.org/0000-0002-3167-4652>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского областного центра охраны материнства и детства (протокол от 24.01.2019). Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Moscow Regional Center for Maternity and Childhood Protection (protocol from 24.01.2019). There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Особенности обсессивного аутоэротического поведения у мужчин

И.Ю. Кан, М.И. Ягубов, Н.Д. Кибрик

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: Игорь Юльевич Кан v.iuwanow@yandex.ru

Цель исследования — изучение клинических особенностей обсессивного аутоэротического поведения у мужчин и разработка комплекса терапевтических мероприятий.

Материалы и методы. Проведено сравнение и анализ психопатологических особенностей у 60 пациентов. В 1-ю группу вошли 28 пациентов с шизоидным расстройством личности, во 2-ю — 14 пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством, в 3-ю — 18 пациентов с шизотипическим расстройством.

Результаты. Наличие обсессивного аутоэротического поведения и его клинико-психопатологические особенности рассматриваются в качестве важного критерия диагностики психической патологии. Предложена программа эффективной терапии и реабилитации при данных расстройствах. У пациентов с шизоидным расстройством личности чаще всего используются серотонинергические антидепрессанты и небольшие дозы антипсихотиков, при обсессивно-компульсивном расстройстве — анксиолитики (не более чем несколько недель подряд), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или антипсихотики в небольших дозах, при шизотипическом расстройстве — атипичные антипсихотики в сочетании преимущественно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Социальная реабилитация пациентов также необходима во всех группах. Она направлена на обучение социальным навыкам правильного взаимодействия с партнершей с учетом ее потребностей, интересов, возможностей, индивидуальных предпочтений не только в интимных отношениях, но и в повседневной жизни.

Заключение. Особенности обсессивного аутоэротического поведения (вычурность, предпочтительность этих действий реальным сексуальным контактам с партнером при их возможности, навязчивый характер и т. п.) могут быть одним из критериев диагностики психической патологии и основанием для подбора терапии. При выборе лекарственных средств учитываются клинические проявления психических расстройств.

Ключевые слова: обсессивное аутоэротическое поведение, сексуальное расстройство, клиника, терапия

Для цитирования: Кан И.Ю., Ягубов М.И., Кибрик Н.Д. Особенности обсессивного аутоэротического поведения у мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):38–43.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-38-43



Features of obsessive autoerotic behavior in men

I. Yu. Kan, M. I. Yagubov, N. D. Kibrik

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

The study objective is to investigate clinical features of obsessive autoerotic behavior in men and to develop a complex of therapeutic interventions.

Materials and methods. Comparison and analysis of psychopathic characteristics of 60 patients were performed. The group 1 included 28 patients with schizoid personality disorder, the group 2 included 14 patients with obsessive compulsive disorder, the group 3 included 18 patients with schizotypal disorder.

Results. Presence of obsessive autoerotic behavior and its clinical and psychopathological features are considered an important criterion of mental pathology diagnosis. A program of effective therapy and rehabilitation for these disorders is proposed: in patients with schizoid personality disorder — serotonergic antidepressants and low doses of antipsychotics; in patients with obsessive compulsive disorder — anxiolytics (for several subsequent weeks), selective serotonin reuptake inhibitors and low doses of antipsychotics; in patients with schizotypal disorder — atypical antipsychotics predominantly in combination with selective serotonin reuptake inhibitors. Social rehabilitation of patients is also necessary for all groups. It is directed towards learning social skills of appropriate interactions with the partner considering their needs, capabilities, personal preferences both in intimate relations and everyday life.

Conclusion. Features of obsessive autoerotic behavior (pretentiousness, preferring these sexual activities to real sexual contacts with an available partner, persistent character et al.) can serve as a criterion for diagnosis of mental pathology and basis for therapy selection. In selection of medications, clinical manifestations of mental disorders are considered.

Key words: *obsessive autoerotic behavior, sexual dysfunction, clinic, therapy*

For citation: Kan I. Yu., Yagubov M. I., Kibrik N. D. Features of obsessive autoerotic behavior in men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2020;21(3):38–43. (In Russ.).

Введение

Понятие «аутоэротизм» было введено английским врачом Х. Эллисом в конце XIX столетия. Этот термин входил в название его статьи «Аутоэротизм: психологическое исследование», опубликованной в 1898 г. Данное понятие использовал и З. Фрейд, считавший, что Х. Эллис предложил удачный термин для описания сексуального влечения человека, направленного не на другого человека, а на свое собственное тело. Вместе с тем он несколько иначе рассматривал данное явление: если Х. Эллис соотносил аутоэротизм с возбуждением, возникающим изнутри, а не под воздействием внешних факторов, то для З. Фрейда существенным было отношение к объекту [1].

Одной из наиболее распространенных форм аутоэротического поведения у мужчин является мастурбация, представляющая собой совокупность повторяющихся, стереотипных действий, которые при определенных условиях могут нарушать социально-профессиональное функционирование и быть тесно связанными с расстройствами настроения, тревогой, а также, по некоторым данным, с употреблением психоактивных веществ. Навязчивая мастурбация как один из вариантов «компульсивного расстройства сексуального поведения» [2] официально войдет в новую, 11-ю версию Международной классификации болезней (МКБ-11), вступающую в силу в 2022 г., под кодом 6C72 [3].

В течение последнего десятилетия ведется дискуссия о целесообразности классификации компульсивного сексуального поведения как психического/поведенческого расстройства. Компульсивное расстройство сексуального поведения было предложено для включения в МКБ-11 в качестве расстройства влечений [4]. Оно характеризуется стойкой повторяющейся невозможностью контролировать сильное сексуальное влечение, приводящее к повторяющемуся сексуальному поведению в течение длительного времени (6 мес и дольше) и вызывающее страдания или нарушающее функционирование в личностной, семейной, социальной, образовательной, трудовой или других важных сферах. Такое поведение соответствует одному или более из перечисленных критериев: а) повторяющаяся сексуальная активность становится центром личной жизни человека до такой степени, что он пренебрегает уходом за собой, своим здоровьем, своими интересами; б) безуспешность многочисленных попыток контролировать или значительно уменьшить частоту повторяющегося сексуального поведения; в) продолжение сексуальной активности, несмотря на неблагоприятные последствия (например,

повторяющееся прекращение личных отношений, увольнение, негативное влияние на здоровье); или г) продолжение повторяющейся сексуальной активности, даже если она не приносит или лишь в небольшой степени приносит удовольствие [5].

В указанном контексте продолжают споры о том, как правильно диагностировать обсессивную мастурбацию, относимую некоторыми специалистами к «неконтролируемому» сексуальному поведению. До сих пор нет полной определенности в том, как квалифицировать данный феномен — как «пристрастие», навязчивое или импульсивное расстройство [6–17]. Некоторые ученые прямо заявляют о риске патологизации нормального сексуального поведения из-за религиозных, моралистических или других негативных по отношению к сексу предрассудков [10, 18]. По мнению W. Kraus и соавт., вопросы о сверхпатологизации сексуального поведения четко регулируются руководствами по диагностике данного расстройства. Лицам с высоким уровнем сексуального поведения (например, из-за высокого сексуального влечения), но без нарушения контроля над ним и дистресса или нарушения функционирования, не следует ставить диагноз компульсивного расстройства сексуального поведения. На примере мастурбации авторы показывают, что диагноз не должен использоваться для описания высокого уровня сексуального влечения и поведения у подростков, даже если она связана со стрессом [5].

Наряду с этим существует мнение, что компульсивное расстройство сексуального поведения представляет собой важную клиническую проблему, которая может иметь серьезные последствия, если останется без лечения. А включение этого расстройства в МКБ-11 предоставит врачам инструмент для устранения неудовлетворенных клинических потребностей в лечении пациентов, обращающихся за помощью, а также, возможно, ослабит чувства стыда и вины, связанные с обращением этих лиц за помощью. В соответствии с этой точкой зрения предложенные диагностические рекомендации подчеркивают, что диагноз компульсивного расстройства сексуального поведения не должен быть поставлен лишь на основе наличия психологического стресса и не должен опираться на осуждение сексуальных влечений, побуждений или поведения. Обсессивное аутоэротическое поведение, вызывающее эгодистонию, может стать причиной психологического стресса, но этот психологический стресс сам по себе не служит критерием постановки диагноза компульсивного расстройства сексуального поведения. S. Bharanidharan



указывает, что мастурбация является навязчивой в том случае, если самоудовлетворение начинает мешать повседневной жизни или превращается в навязчивую идею [2].

Актуальность настоящего исследования обусловлена частым обращением пациентов мужского пола с навязчивым аутоэротическим поведением в виде навязчивой мастурбации, которая, возможно, выступает как признак различных психических патологий. По некоторым данным, компульсивное расстройство сексуального поведения, признаком которого является навязчивая мастурбация, может встречаться у 5–6 % населения [9, 19]. Статистическое исследование показало, что среди жителей США доля лиц, испытывающих стресс из-за сложностей с контролем сексуальных чувств, побуждений и поведения, еще больше [20]. Распространенность компульсивных расстройств сексуального поведения составляет 5,6 % среди пациентов, страдающих навязчиво-компульсивным расстройством, основным признаком которого — повторяющиеся навязчивые мысли или компульсивные действия, причем среди мужчин распространенность значительно выше, чем среди женщин. Распространенность компульсивного расстройства сексуального поведения при навязчиво-компульсивных расстройствах сопоставима с показателями общей популяции и других диагностических групп. При этом аутоэротическая дисфункция сексуального поведения при навязчиво-компульсивных расстройствах чаще сочетается с другими импульсивными, компульсивными и аффективными нарушениями, но не с поведенческими или психоактивными зависимостями. Это наблюдение, по мнению авторов, поддерживает концептуализацию компульсивного расстройства сексуального поведения как компульсивно-импульсивного расстройства [21].

По мнению других авторов, при отсутствии однозначных определений и больших объемов эпидемиологических данных точное определение распространенности компульсивного расстройства сексуального поведения представляет сложности [5]. По эпидемиологическим оценкам, распространенность среди взрослых находится в диапазоне 3–6 % [22], хотя в последних публикациях представлены еще более низкие цифры — 1–3 % [23] из-за отсутствия результатов, полученных с использованием надежных критериев.

В целом известно, что данное расстройство выявляется у мужчин чаще, чем у женщин, хотя имеющихся данных недостаточно для точной оценки. Кроме того, более высока частота данного расстройства у лиц, злоупотребляющих психоактивными веществами. У обращающихся за медицинской помощью наблюдается негативное влияние расстройства на трудовую деятельность, физическое и психическое здоровье и любовные отношения. Но систематических исследований распространенности расстройства в разных популяциях и его

связи с социокультурными и социодемографическими факторами не проводилось. Неизвестна и его частота у лиц, не обращавшихся за медицинской помощью.

Особое внимание S.W. Kraus и соавт. уделяют выявлению лиц, которые характеризуют себя как имеющих это расстройство (например, называющих себя «сексуально озабоченными» или «порнозависимыми») [5]. При обследовании у этих лиц не выявляют данного расстройства, хотя они все же могли бы пройти лечение от других психических расстройств (например, тревожности, депрессии), поскольку испытывают чувства стыда и вины за свое сексуальное поведение [24].

Ряд специалистов обращает внимание на ту роль, которую Интернет и другие современные технологии, обеспечивающие свободный доступ к информационной продукции сексуального содержания, играют в развитии зависимости от мастурбации. Согласно некоторым данным, бурное развитие порнографической индустрии дает возможность человеку без особого труда удовлетворить свои сексуальные потребности, многократно мастурбируя. Электрическая активность мозга при этом в 3 раза выше, чем при обычной мастурбации, а степень релаксации почти такая же, как после полового акта. В результате этого мастурбация становится предпочтительнее парного секса [25, 26]. Постепенно навязчивая мастурбация, регулярно повторяясь, становится центром жизни пациента, который перестает выполнять свои профессиональные и социальные обязанности, утрачивает другие интересы, иногда начинает пренебрегать личной гигиеной. Пациент предпринимает множество безуспешных попыток прекратить или значительно сократить частоту актов навязчивой мастурбации, но может контролировать свое сексуальное поведение лишь непродолжительное время, несмотря на очевидные, в том числе для него самого, неблагоприятные последствия (сложности на работе, негативное влияние на здоровье, невозможность поддерживать длительные взаимоотношения с партнером и др.).

Цель настоящего исследования — изучение клинических особенностей навязчивого аутоэротического поведения у мужчин и разработка комплекса терапевтических мероприятий.

Материалы и методы

Обследованы 60 мужчин (средний возраст $35,2 \pm 12,2$ года) с повышенной частотой актов мастурбации, в некоторых случаях не завершающихся оргазмом. Большинство пациентов ($n = 51$) на момент проведения исследования не имели сексуального партнера.

В работе применялись клинико-психопатологический и сексологический методы. Для сравнения характерных клинико-психопатологических особенностей пациентов с навязчивой мастурбацией в рамках различных психических патологий в соответствии



с диагностическими критериями МКБ-10 [27] пациенты были распределены по 3 группам. В 1-ю группу вошли 28 пациентов с шизоидным расстройством личности, во 2-ю — 14 пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством, в 3-ю — 18 пациентов с шизотипическим расстройством.

Результаты

У 28 пациентов с шизоидным расстройством личности преобладали такие личностные черты, как замкнутость, отгороженность от окружающего, неспособность или нежелание устанавливать контакты, снижение потребности в общении. Обращало на себя внимание сочетание холодности и утонченной чувствительности, упрямства и податливости, настороженности и легковерия, апатичной бездеятельности и напористой целеустремленности, необщительности и неожиданной назойливости, застенчивости и бестактности, чрезмерных привязанностей и немотивированных антипатий, рациональных рассуждений и нелогичных поступков, богатства внутреннего мира и бесцветности его внешних проявлений. Отмечая комплекс подобных черт у пациентов, можно предположить отсутствие у них «внутреннего единства» [28], в том числе в сексуальном поведении, особенно в периоде полового созревания. С наступлением полового созревания все черты характера обостряются. Замкнутость, отгороженность от сверстников не тяготят их, они живут «в своем мире», имеют необычные интересы и увлечения, относясь со снисходительным пренебрежением или явной неприязнью ко всему, что наполняет жизнь других подростков. Но чаще все же сами страдают от своего одиночества, неспособности к общению, невозможности найти себе друзей-единомышленников. Внешняя «асексуальность», демонстративное презрение к вопросам половой жизни нередко сочетаются с упорной мастурбацией и богатыми эротическими фантазиями. Эти фантазии питаются случайными сведениями и легко включают перверсивные компоненты. В дальнейшем болезненно чувствительные подростки, неспособные на флирт и ухаживание и не умеющие добиться сексуальной близости в ситуации, где она возможна, обнаруживают сексуальную активность в аутистических формах, часами онанируют, используя для возбуждения свои фантазии и представления, которые не стремятся раскрывать окружающим. Следует отметить, что замкнутость и скрытность обусловлены не столько робостью или мнительностью, сколько отсутствием внутренней потребности в общении. Дисгармоничность, парадоксальность как внешнего облика и стиля поведения, так и эмоциональной жизни в целом затрудняют контакт с партнером, вступление в брак. Предпочитая аутоэротические формы сексуальной активности (мастурбацию), игнорируя принцип парности, они обычно проявляют равнодушие

к бытовым нуждам, обыденным интересам, потребностям партнера и семьи.

В рамках обсессивно-компульсивного расстройства у 14 пациентов повторяющиеся акты мастурбации были связаны с «непреодолимой тревогой». Эти действия, заканчиваясь семяизвержением и оргазмом, давали лишь кратковременное физическое облегчение, не приводя к стабильному «психологическому» удовлетворению и состоянию покоя. Основной мотивацией к совершению акта мастурбации в этой группе оказывается желание предотвратить «эмоциональную боль» (как характеризуют это состояние пациенты), устранить сильную необъяснимую тревогу, а не получить удовольствие. Осознавая непродуктивность и бессмысленность этих действий, пациенты пытаются безуспешно сопротивляться им.

Поведение 18 пациентов, страдающих шизотипическим расстройством, отличало аутохтонное начало на фоне эмоционального опустошения (в других группах наблюдались эмоционально окрашенные навязчивые симптомы). Наряду с возникшими немотивированными фобиями до начала сексуальных отношений у таких пациентов нередко наблюдаются постоянные сомнения по поводу уже совершенных поступков, а также опасения и колебания в связи с предстоящими действиями, доходящие до уровня амбивалентности и даже амбитенденности. Отсутствие сексуального партнера и ограничения в завязывании отношений, отсутствие регулярных сексуальных контактов объясняют в том числе страхом возможного заражения каким-либо венерическим заболеванием. Эти явления со временем становятся все более инертными, содержание их — все более нелепым. Психический компонент либидо, нередко основанный на далеких от реальности эротических фантазиях, быстро ослабевает и дезактуализируется. Свойственное им аутистическое фантазирование с течением времени становится все более абстрактным, оторванным от реальности. Возникшее при этом расстройство оргазма является результатом несоответствия эротических фантазий при мастурбации и ощущений при половом акте. Они предпочитают мастурбировать, а не вступать в интимные отношения с реальными партнерами, могут продолжать мастурбацию часами без сексуального возбуждения, чтобы проверить «сохранность своей сексуальной функции» или вовсе без четкой мотивации. Цель получить удовольствие или оргазм не ставится. Элемент внутренней борьбы с этими действиями у пациентов отсутствует, однако, отрицая наличие у себя каких-либо психических проблем, они требуют вернуть им потерянную остроту ощущений. Посещая различных специалистов и не находя понимания, разочаровавшись во всех предлагаемых методиках, они обращаются к психиатру в последнюю очередь. Сексуальные нарушения при шизотипических расстройствах связаны с нарастанием негативной симптоматики.

Лечебно-реабилитационные мероприятия

Тактику терапии компульсивной мастурбации выбирают с учетом психической патологии, которая лежит в основе такого поведения и диктует необходимость обращения за помощью к сексологу. Лечебные мероприятия носят комплексный характер, при этом главную роль играют психотерапия и психофармакотерапия. Во всех группах лечение начинают с психотерапии, которая в ряде случаев позволяет найти истоки сексуальных проблем (подчас являющихся лишь фасадом [29], за которым скрываются глубинные страхи) и пути их решения. Активно применяется поведенческая психотерапия с элементами секс-терапии [30, 31]. Одна из основных задач — установление плодотворного сотрудничества. Необходимо внушить пациенту веру в возможность постепенного снижения частоты актов мастурбации на фоне соблюдения режима дня, оценки продуктивности затраченного времени, убедить в эффективности лечения при условии систематического соблюдения назначений. Даются необходимые рекомендации по поиску реальной благорасположенной партнерши. Постепенно пациенту предлагается полностью прекратить мастурбацию, вытеснив ее сексуальным взаимодействием в виде секс-терапевтических упражнений, а затем традиционного полового акта с партнершей. Такая психотерапевтическая тактика помогает пациентам правильно относиться к себе, овладеть навыками решения проблем коммуникации с партнершей, обрести веру в свои силы, нормализует сексуальные отношения между партнерами и в дальнейшем служит профилактикой сексуальной дисгармонии в паре. Помимо использования обучающих, поведенческих, способствующих социализации психотерапевтических методик, следует бороться с нередко имеющимися у пациента предубеждениями против «вреда», наносимого психотропными средствами.

Медикаментозную терапию нужно назначать строго индивидуально с учетом особенностей психического расстройства, возраста, наличия других заболеваний. При выборе лекарственных средств учитывают клинические проявления психических расстройств. У пациентов

с шизоидным расстройством личности чаще всего используют серотонинергические антидепрессанты и небольшие дозы антипсихотиков, при обсессивно-компульсивном расстройстве — анксиолитические препараты. Однако последние приносят лишь некоторое кратковременное облегчение, их нельзя принимать более чем несколько недель подряд. Если требуется более длительное (более 2 мес) лечение, назначают небольшие дозы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или антипсихотиков. При шизотипическом расстройстве психофармакотерапия является основным методом лечения. Выбор лекарственных средств определяется ведущей симптоматикой. Главную роль в лечении ритуализированных мастурбационных обсессий с негативной симптоматикой играют атипичные антипсихотики в сочетании преимущественно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Из психотерапевтических мероприятий у пациентов данной группы наиболее эффективна семейная психотерапия, направленная на разрешение внутрисемейных конфликтов и социосексуальную адаптацию пациентов.

Социальная реабилитация пациентов с выработкой у них навыков общения и соблюдения парности в интимных отношениях также является важной и сложной психотерапевтической задачей во всех группах. Такая реабилитация представляет собой обучение пациентов способам рационального поведения как в быту, так и в интимных отношениях. Реабилитация направлена на обучение социальным навыкам правильного взаимодействия с партнершей с учетом ее потребностей, интересов, возможностей, индивидуальных предпочтений не только в интимных отношениях, но и в повседневной жизни.

Заключение

Особенности обсессивного аутоэротического поведения (вычурность, предпочтительность этих действий реальным сексуальным контактам с партнершей при их возможности, навязчивый характер и т. п.) могут быть одним из критериев диагностики психической патологии и основанием для подбора терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лейбин В.М. Краткий психоаналитический словарь-справочник. М.: Когито-Центр, 2015. 191 с. [Leibin V.M. Concise psychoanalytic dictionary. Moscow: Kogito-Tsentr, 2015. 191 p. (In Russ.).]
2. Bharanidharan S. What are the signs of sex addiction? Medical Daily 2018 Jul 10. Available at: <https://www.medicaldaily.com/what-are-signs-sex-addiction-425620>.
3. ICD-11 (Mortality and Morbidity Statistics). 6C72 Compulsive sexual behaviour disorder. Available at: <https://icd.who.int/dev11/l-m/en/#/http://id.who.int/icd/entity/1630268048>.
4. Grant J.E., Atmaca M., Fineberg N.A. et al. Impulse control disorders and "behavioural addictions" in the ICD-11. World Psychiatry 2014;13(2):125–7. DOI: 10.1002/wps.20115.
5. Kraus S.W., Krueger R.B. et al. Compulsive sexual behaviour disorder in the ICD-11. World Psychiatry 2018;17(1):109–10. DOI: 10.1002/wps.20499.
6. Bóthe B., Bartók R., Tóth-Király I. et al. Hypersexuality, gender, and sexual orientation: a large-scale psychometric survey study. Arch Sex Behav 2018;47(8):2265–76. DOI: 10.1007/s10508-018-1201-z.
7. Bóthe B., Tóth-Király I., Potenza M.N. et al. Revisiting the role of impulsivity and compulsivity in problematic sexual behaviors. J Sex Res 2018;56(2):166–79. DOI: 10.1080/00224499.2018.1480744.
8. Carnes P. Out of the shadows: understanding sexual addiction. Minneapolis: CompCare Publisher, 1983.

9. Carnes P. Don't call it love: recovering from sexual addiction. New York: Bantam, 1991.
10. Fuss J., Lemay K., Stein D.J. et al. Public stakeholders' comments on ICD-11 chapters related to mental and sexual health. *World Psychiatry* 2019;18(2): 233–5. DOI: 10.1002/wps.20635.
11. Gola M., Potenza M.N. Promoting educational, classification, treatment, and policy initiatives. *J Behav Addict* 2018;7(2):208–10. DOI: 10.1556/2006.7.2018.51.
12. Grant J.E., Atmaca M., Fineberg N.A. et al. Impulse control disorders and “behavioural addictions” in the ICD-11. *World Psychiatry* 2014;13(2):125–7. DOI: 10.1002/wps.20115.
13. Griffiths M.D. Compulsive sexual behaviour as a behavioural addiction: The impact of the internet and other issues. *Addiction* 2016;111(12):2107–8. DOI: 10.1111/add.13315.
14. Kraus S.W., Voon V., Potenza M.N. Should compulsive sexual behavior be considered an addiction? *Addiction* 2016;111(12):2097–106. DOI: 10.1111/add.13297.
15. Potenza M.N., Gola M., Voon V. et al. Is excessive sexual behaviour an addictive disorder? *Lancet Psychiatry* 2017;4(9):663–4. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30316-4.
16. Stein D.J. Classifying hypersexual disorders: compulsive, impulsive, and addictive models. *Psychiatr Clin North Am* 2008;31(4):587–91. DOI: 10.1016/j.psc.2008.06.007.
17. Stein D.J., Black D.W., Pienaar W. Sexual disorders not otherwise specified: compulsive, addictive, or impulsive? *CNS Spectr* 2000;5(1):60–4. DOI: 10.1017/S1092852900012670.
18. Klein V., Briken P., Schröder J., Fuss J. Mental health professionals' pathologization of compulsive sexual behavior: do clients' gender and sexual orientation matter? *J Abnorm Psychol* 2019;128(5):465–72. DOI: 10.1037/abn0000437.
19. Coleman E. Is your patient suffering from compulsive sexual behavior? *Psychiatr Ann* 1992;22(6):320–5. DOI: 10.3928/0048-5713-19920601-09.
20. Dickenson J.A., Gleason N., Coleman E., Miner M.H. Prevalence of distress associated with difficulty controlling sexual urges, feelings, and behaviors in the United States. *JAMA Netw Open* 2018;1(7):e184468. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4468.
21. Fuss J., Briken P., Stein D.J., Lochner C. Compulsive sexual behavior disorder in obsessive-compulsive disorder: prevalence and associated comorbidity. *J Behav Addict* 2019;8(2):242–8. DOI: 10.1556/2006.8.2019.23.
22. Kuzma J.M., Black D.W. Epidemiology, prevalence, and natural history of compulsive sexual behavior. *Psychiatr Clin North Am* 2008;31(4):603–11. DOI: 10.1016/j.psc.2008.06.005.
23. Klein V., Rettenberger M., Briken P. Self-reported indicators of hypersexuality and its correlates in a female online sample. *J Sex Med* 2014;11(8):1974–81. DOI: 10.1111/jsm.12602.
24. Gilliland R., South M., Carpenter B.N., Hardy S.A. The roles of shame and guilt in hypersexual behavior. *Sex addict compulsivity* 2011;18:12–29.
25. Старович З. Сексуальное насилие. Психология сексуальных отклонений. Хрестоматия. Сост. К.В. Сельченко. Минск: Харвест, АСТ, 2002. 672 с. [Starovich Z. Sexual violence. Psychology of sexual deviations. Chrestomathy. Composed by K.V. Zelichenok. Minsk: Kharvest, AST, 2002. 672 p. (In Russ.)].
26. Старшенбаум Г.В. Аддиктология. Учебное пособие. Стандарт третьего поколения. СПб.: Питер, 2017. С. 161. [Starshenbaum G.V. Addictology. Textbook. Standard of the third generation. Saint Petersburg: Piter, 2017. P. 161. (In Russ.)].
27. Чуркин А.А., Мартюшов А.Н. Краткое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. М.: Триада-Х, 1999. 232 с. [Churkin A.A., Martushov A.N. Brief guide to the use of ICD-10 in psychiatry and narcology. Moscow: Triada-X, 1999. 232 p. (In Russ.)].
28. Личко А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков. Ленинград: Медицина, 1983. 256 с. [Lichko A.E. Psychopathy and accentuation of character in adolescents. Leningrad: Meditsina, 1983. 256 p. (In Russ.)].
29. Ялом И.Д. Экзистенциальная психотерапия. М.: Класс, 2015. 576 с. [Yalom I.D. Existential psychotherapy. Moscow: Klass, 2015. 576 p. (In Russ.)].
30. Каплан Х.С. Сексуальная терапия. Иллюстрированное руководство. М.: Класс, 1994. 160 с. [Kaplan H.S. The illustrated manual of sex therapy. Moscow: Klass, 1994. 160 p. (In Russ.)].
31. Ягубов М.И., Кан И.Ю. Феномен оргазмической ангедонии у мужчин. Лечащий врач 2019;(8):42–4. [Yagubov M.I., Kan I.Yu. The phenomenon of orgasmic anhedonia in men. *Lechashchy vrach = Attending Physician* 2019;(8):42–4. (In Russ.)].

Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Ягубов / M.I. Yagubov: <https://orcid.org/0000-0002-8266-0429>

Н.Д. Кибрик / N.D. Kibrik: <https://orcid.org/0000-0003-4231-1862>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 09.07.2020. Принята к публикации: 01.09.2020.

Article submitted: 09.07.2020. Accepted for publication: 01.09.2020.

Комплексное сперматологическое обследование пациентов с муковисцидозом без обструкции семявыносящих путей

А.О. Седова¹, М.И. Штаут¹, Е.Е. Брагина^{1,2}, С.А. Репина¹, Т.М. Сорокина¹, Л.Ф. Курило¹, В.Б. Черных¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119992 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40

Контакты: Вячеслав Борисович Черных chernykh@med-gen.ru

Цель исследования — оценить параметры эякулята, количественные и качественные показатели сперматозоидов, их ультраструктуру и состояние хроматина у пациентов с муковисцидозом без азооспермии и двусторонней непроходимости семявыносящих путей.

Материалы и методы. Обследованы 5 мужчин с муковисцидозом без непроходимости семявыносящих путей. Проведено стандартное спермиологическое исследование, количественный кариологический анализ незрелых половых клеток в осадке эякулята, электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов, определен уровень фрагментации ДНК сперматозоидов методом TUNEL, биохимический анализ эякулята.

Результаты. У 2 пациентов выявлена астеноотератозооспермия, у 1 — олигоастеноотератозооспермия, у 1 — астенозооспермия и у 1 — нормозооспермия. Олигоспермия наблюдалась у 2 пациентов, повышенная вязкость эякулята — у 1. Уровень pH эякулята составил 7,0–7,8, содержание фруктозы в эякуляте было снижено в 1 из 2 исследованных образцов. При количественном кариологическом анализе незрелых половых клеток у всех пациентов выявлены признаки частичного блока сперматогенеза в профазе I мейоза. При электронно-микроскопическом исследовании обнаружено повышенное количество атипичных головок сперматозоидов, повышенное содержание сперматозоидов с прореагировавшей акросомой и с неконденсированным хроматином. Повышенное содержание сперматозоидов с фрагментацией ДНК выявлено у 1 пациента.

Заключение. У пациентов с муковисцидозом без непроходимости семявыносящих путей выявлены индивидуальные различия в нарушениях сперматозоидов и сперматологических диагнозах (от нормозооспермии до олигоастеноотератозооспермии). Не обнаружено специфических морфологических аномалий сперматозоидов. Олигоспермия и сниженное количество фруктозы в эякуляте свидетельствуют о поражении семенных пузырьков у пациентов с муковисцидозом без обструкции семявыносящих протоков.

Ключевые слова: муковисцидоз, мужское бесплодие, семявыносящие протоки, сперматогенез, сперматозоиды

Для цитирования: Седова А.О., Штаут М.И., Брагина Е.Е. и др. Комплексное сперматологическое обследование пациентов с муковисцидозом без обструкции семявыносящих путей. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):44–55.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-44-55



Comprehensive semen examination in cystic fibrosis patients without seminal ducts obstruction

A.O. Sedova¹, M.I. Shtaut¹, E.E. Bragina^{1,2}, S.A. Repina¹, T.M. Sorokina¹, L.F. Kurilo¹, V.B. Chernykh¹

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

²A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University; Bld. 40, 1 Leninskie Gory, Moscow 119992, Russia

The study objective is to evaluate the semen parameters, quantitative and qualitative characteristics of spermatozoa, sperm ultrastructure and chromatin status in cystic fibrosis patients with preserved seminal ducts.

Materials and methods. We examined 5 cystic fibrosis patients without bilateral obstruction of the vas deferens. Patients underwent standard semen analysis, quantitative karyological analysis of immature germ cells from the ejaculate sediment and transmission electronic microscopy of spermatozoa.

Results. Of 5 patients, 2 were asthenoteratozoospermic, 1 patient was oligoastenoazoospermic, 2 patients were asthenozoospermic and 1 was normozoospermic. Oligospermia was detected in 2 samples; increased viscosity of ejaculate was in 1 sample. The pH of the ejaculate was 7.0–7.8; the fructose of the ejaculate was low in one of 2 examined samples. However, oligospermia and low fructose concentration are only indirect signs of aplasia/hypoplasia to the seminal vesicles, since these patients did not perform instrumental visualization of the prostatovesicular complex. Signs of partial meiotic arrest were revealed in all patients examined using quantitative karyological analysis of immature germ cells. An increased number of abnormal sperm heads, activated acrosomes, an increased content of "immature" chromatin in sperm nuclei were found by transmission electronic microscopy. Sperm DNA fragmentation was increased (32 %, normal range ≤15 %) in 1 of 2 asthenoteratozoospermic patients.



Conclusion. We found various sperm abnormalities and spermatology diagnoses (from normozoospermia to oligoasthenoteratozoospermia) in cystic fibrosis patients without semen ducts obstruction. No specific sperm morphology abnormalities were found. Oligospermia and a low ejaculate fructose indicate impaired seminal vesicles in some cystic fibrosis patients with no obstruction of the vas deferens.

Key words: cystic fibrosis, male infertility, vas deferens, spermatogenesis, sperm

For citation: Sedova A.O., Shtaut M.I., Bragina E.E. et al. Comprehensive semen examination in cystic fibrosis patients without seminal ducts obstruction. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(3):44–55. (In Russ.).

Введение

Муковисцидоз — одно из наиболее частых моногенных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое характеризуется прогрессирующим течением и поражением желез внешней и смешанной секреции, в первую очередь трахеобронхиального дерева и поджелудочной железы. В соответствии с этим выделяют легочную и смешанную формы муковисцидоза. Распространенность этого заболевания в России составляет в среднем 1 случай на 8–10 тыс. человек [1].

Причиной развития муковисцидоза и связанных с ним заболеваний считается нарушение транспорта ионов хлора через клеточную мембрану, вызванное мутациями гена *CFTR*, который кодирует белок — регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе (cystic fibrosis transmembrane regulator, CFTR), функционирующий как мембранный хлорный канал [2].

В зависимости от степени снижения продукции белка CFTR и нарушения его функции мутации гена *CFTR* подразделяют на «тяжелые» и «мягкие». Для легочной формы муковисцидоза характерны генотипы с наличием 1 или 2 «мягких» мутаций *CFTR*. Одной из частых «мягких» мутаций гена *CFTR* является мутация 3849+10kbC>T, при которой сохраняется проходимость семявыносящих протоков [3–9].

По данным научной литературы, 95–98 % пациентов мужского пола с муковисцидозом страдают бесплодием вследствие обструктивной азооспермии [1, 3–7]. Нарушение функции белка CFTR приводит к недоразвитию семявыносящих путей у мужчин с муковисцидозом или с изолированным дву- или односторонним поражением семявыносящих протоков — синдромами CBAVD (congenital bilateral aplasy of vas deferens) и CUAVD (congenital unilateral aplasy of vas deferens). У 90 % мужчин, страдающих муковисцидозом, в результате нарушения проходимости семявыносящих путей развиваются такие тяжелые формы патозооспермии, как азооспермия, криптозооспермия, а также выраженная олигоспермия. Характерными сперматологическими признаками обструкции семявыносящих путей при муковисцидозе и синдроме CBAVD является снижение объема эякулята (<1,5 мл), pH (<7,0) и содержания фруктозы в эякуляте, у некоторых пациентов наблюдается повышение

вязкости эякулята [4–8]. В редких случаях у мужчин с муковисцидозом указанные признаки отсутствуют.

Помимо обструкции семявыносящих путей и аплазии семенных пузырьков, мутации гена *CFTR* могут обуславливать нарушение функции соматических клеток яичек (клеток Сертоли и Лейдига), дифференцировки и развития мужских половых клеток, ухудшение оплодотворяющей способности сперматозоидов [3].

Сперматогенез у большинства пациентов с муковисцидозом и синдромом CBAVD обычно не нарушен [9, 10]. Вместе с тем в некоторых случаях у пациентов с муковисцидозом и мужчин без него, имеющих синдром CBAVD, обнаруживают сперматологические и гистологические признаки нарушения спермато- и спермиогенеза, снижения оплодотворяющей способности сперматозоидов [10]. В связи с этим у мужчин с муковисцидозом без обструктивной азооспермии, имеющих другие сперматологические нарушения, может снижаться фертильность.

У тех немногих мужчин с муковисцидозом, которые не имеют обструкции семявыносящих путей, возможно проанализировать состояние сперматогенеза, количественные и качественные параметры половых клеток с использованием стандартного спермиологического исследования, электронной микроскопии сперматозоидов и дополнительных сперматологических тестов. Однако подобные комплексные исследования у пациентов с муковисцидозом, имеющих сохранную проходимость семявыносящих протоков, практически не проводились ранее, а влияние белка CFTR на ткань яичек, сперматогенез, мейоз, деление и созревание мужских половых клеток, морфологические показатели, подвижность и другие фертильные свойства сперматозоидов недостаточно изучено.

Цель исследования — оценить параметры эякулята, количественные и качественные показатели сперматозоидов, включая их ультраструктуру и состояние хроматина, у пациентов с муковисцидозом без азооспермии и непроходимости семявыносящих путей.

Материалы и методы

Для проведения исследования отобраны 5 мужчин (русских) с муковисцидозом, не являющихся родственниками. У этих пациентов по данным сперматологического

обследования не выявлено признаков двусторонней обструкции семявыносящих путей (обструктивной азооспермии). У всех из них диагностирована легочная форма муковисцидоза, верифицированного путем молекулярно-генетического исследования. Возраст пациентов варьировал от 16 до 29 лет (средний возраст $22,6 \pm 5,0$ года). На момент обследования в браке состоял 1 мужчина; детей (или беременностей партнерши) не было в анамнезе ни у одного пациента. Проведено комплексное обследование; признаков гормональных нарушений, варикоцеле, крипторхизма, инфекций, передающихся половым путем, и других факторов риска не выявлено.

От всех обследованных получено добровольное письменное информированное согласие на участие в данном исследовании, одобренном биоэтическим комитетом при ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова».

Биологическим материалом являлись образцы нативного эякулята, полученные путем мастурбации и собранные в пластиковые контейнеры.

Стандартный спермиологический анализ выполняли в соответствии с руководством Всемирной организации здравоохранения (2010) [11]. Количественный кариологический анализ незрелых половых клеток из осадка эякулята проводили по собственному запатентованному методу [12], детально описанному в предыдущих публикациях [13].

Выборка пациентов невелика, поскольку почти у всех пациентов с муковисцидозом развивается азооспермия.

Спермиологическое исследование выполнено у каждого пациента 1 раз. Отсутствие повторного исследования объясняется рядом причин: местом жительства пациентов (они приезжали в Москву для госпитализации в связи с основным заболеванием), тяжестью самого заболевания, нежеланием пациентов проходить повторное исследование и др.

При количественном электронно-микроскопическом исследовании сперматозоидов оценивали следующие показатели: количество головок с нормальной морфологией, наличие акросомы, ее форму, расположение и содержимое, форму ядра, состояние хроматина, наличие цитоплазматических капель на головке и шейке сперматозоида, ультраструктуру митохондрий, аксонемы и периаксонемных структур жгутика. Детально методика описана ранее [14].

Фрагментацию ядерной ДНК в сперматозоидах определяли методом флуоресцентного мечения одно- и двунитевых разрывов ДНК (terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick end labeling, TUNEL) в мазках эякулята [15, 16]. В качестве референсного значения принято количество сперматозоидов с фрагментированной ДНК не более 15 %.

Биохимическое исследование семенной жидкости выполнено на 2 образцах эякулята, полученных от разных

пациентов. Определяли содержание фруктозы в соответствии с руководством Всемирной организации здравоохранения (2010) [11] с использованием диагностических наборов FertiPro Fructose Test по протоколу производителя (FertiPro NV, Бельгия). За норму принимали общее количество фруктозы в эякуляте, равное 13 мкмоль (2,4 мг) (по данным T.G. Cooreg и соавт. [17], приведенным в вышеупомянутом руководстве [11]).

Биохимический анализ эякулята и определение количества сперматозоидов с фрагментацией ДНК выполнены только у 2 из 5 пациентов в связи с недоступностью материала для соответствующих исследований у остальных.

Результаты проанализированы методами описательной статистики с использованием программы Excel из пакета программ Microsoft Office 2016 (Microsoft Inc., США).

Результаты

У 2 из 5 пациентов с муковисцидозом выявлена астено-тератозооспермия, у 1 — олигоастено-тератозооспермия, у 1 — астенозооспермия и у 1 — нормозооспермия (табл. 1). В образце эякулята, полученном от пациента с олигозооспермией, концентрация сперматозоидов составила 64 млн/мл, однако вследствие выраженной олигоспермии (объем эякулята 0,3 мл) общее количество сперматозоидов у него было ниже нормы. У пациента 59098 с астено-тератозооспермией концентрация и общее количество сперматозоидов существенно превышали норму; данное отклонение характерно для полизооспермии.

Наблюдаемая у 3 пациентов (41463, 59098, 60664) легкая лейкоспермия (2,0–2,2 млн/мл), по-видимому, может быть объяснена хроническим воспалительным процессом в связи с основным заболеванием. Обследованные пациенты не имели инфекций, передаваемых половым путем, или признаков воспаления мочевого тракта.

Объем эякулята менее референсных значений (<1,5 мл) выявлен у 2 пациентов (49465 и 60664), у 1 пациента (41463) он был близок к нижней границе нормы. Вязкость семенной жидкости была повышена только в 1 образце (49465). Уровень pH эякулята у всех пациентов был в пределах нормальных значений.

Содержание фруктозы в семенной жидкости определено в 2 образцах эякулята. Показатель общего количества был снижен у пациента с олигоспермией (60664, объем 0,3 мл, концентрация фруктозы 1,12 мг/мл, общее количество фруктозы 0,336 мг), а у другого пациента (59098, объем 6 мл) находился в пределах референсных значений (концентрация фруктозы 0,85 мг/мл, общее количество 5,1 мг).

Формы морфологической атипичности сперматозоидов (табл. 2), обнаруженные при светооптической микроскопии, у всех пациентов имели гетерогенный характер: обнаружены различные формы структурных аномалий гамет.



Таблица 1. Результаты спермиологического исследования у пациентов с муковисцидозом без обструкции семявыносящих путей

Table 1. Results of standard sperm examination of patients with cystic fibrosis without semen ducts obstruction

Показатель Characteristic	Пациент 34062 Patient 34062	Пациент 41463 Patient 41463	Пациент 49465 Patient 49465	Пациент 59098 Patient 59098	Пациент 60664 Patient 60664
Генотип по гену <i>CFTR</i> <i>CFTR</i> genotype	3849+10kbC>T/ Q493R	CFTRdele2,3/3849+ 10kbC>T	F508del/3849+ 10kbC>T	F508del/3849+ 10kbC>T	F508del/3849+ 10kbC>T
Возраст пациента, лет Patient age, years	19	24	25	29	16
Длительность полового воздержания, сут Duration of sexual abstinence, days	11	6	8	15	5
Объем эякулята, мл Ejaculate volume, ml	3,5	1,6	1,0	6,0	0,3
pH эякулята, ед. Ejaculate pH, units	7,5	7,0	7,8	7,4	7,8
Вязкость эякулята, мм Ejaculate viscosity, mm	10	5	60	10	5
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, million/ml	158,0	77,2	243,0	204,0	64,0
Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, millions	553,0	123,5	243,0	1224,0	19,2
Доля живых сперматозои- дов, % Percentage of live sperm, %	92	63	98	95	93
Доля сперматозоидов с нормальной морфологи- ей, % Percentage of sperm with normal morphology, %	12	4	0	1	2
Доля сперматозоидов с про- грессивно-поступательным движением, % Progressive motile sperm, %	39	17	2	9	25
Доля сперматозоидов с непрогрессивным движе- нием, % Non-progressive motile sperm, %	10	14	18	15	11
Количество лейкоцитов, млн/мл Leukocyte count, million/ml	1,0	2,2	0,5	2,0	2,0
Сперматологический диагноз Spermatological diagnosis	Нормозоо- спермия Normozoospermia	Астенозоо- спермия, лейкоспермия Asthenozoospermia, leukospermia	Астенотерато- зооспермия, олигоспермия Asthenoteratozoo- spermia, oligospermia	Астенотера- тозооспермия, лейкоспермия Asthenoteratozoo- spermia, leukospermia	Олигостенотера- тозооспермия, олигоспермия, лейкоспермия Oligoasthenoteratozoo- spermia, oligospermia, leukospermia



Таблица 2. Результаты морфологического исследования сперматозоидов у пациентов с легочной формой муковисцидоза без обструкции семя-выносящих путей

Table 2. The results of a morphological study of sperm in patients with pancreas-sufficient form of cystic fibrosis without semen ducts obstruction

Показатель Characteristic	Пациент 34062 Patient 34062	Пациент 41463 Patient 41463	Пациент 49465 Patient 49465	Пациент 59098 Patient 59098	Пациент 60664 Patient 60664
Генотип по гену <i>CFTR</i> <i>CFTR</i> genotype	Q493R/3849+ 10kbC>T	CFTRdele2,3/3849+ 10kbC>T	F508del/3849+ 10kbC>T	F508del/3849+ 10kbC>T	F508del/3849+ 10kbC>T
Морфологически нормаль- ные сперматозоиды, % Percentage of sperm with normal morphology, %	12	4	0	1	2
Атипия жгутика, % Atypical flagellum, %	16	32	5	15	11
Аморфная головка, % Amorphous head, %	11	13	25	8	9
Круглая головка, % Round head, %	11	0	0	0	3
Аморфная головка + атипия жгутика, % Amorphous head + atypical flagellum, %	6	27	10	21	0
Капля на шейке + атипия жгутика, % Cytoplasmic drop + atypical flagellum, %	0	19	0	4	0
Макроголовка, % Macrocephaly, %	0	0	2	0	3
Капля на шейке, % Cytoplasmic drop, %	10	0	0	0	0
Удлиненная головка, % Elongated head, %	6	0	8	0	3
Капля на шейке + наруше- ния в акросоме, % Cytoplasmic drop + acrosomal changes, %	0	0	0	4	3
Гетероаксиальность, % Heteroaxial sperm, %	7	0	2	32	22
Нарушения в акросоме, % Acrosome abnormalities, %	26	12	21	9	6
Микроголовка, % Microcephaly, %	0	0	7	0	3
Нарушения в акросоме + атипия жгутика, % Acrosome abnormalities + atypical flagellum, %	7	0	20	7	13

Таблица 3. Результаты количественного кариологического анализа незрелых половых клеток у пациентов с муковисцидозом без обструкции семявыносящих путей

Table 3. Results of quantitative karyological analysis of immature germ cell in cystic fibrosis patients without semen ducts obstruction

Показатель Characteristic	Пациент 34062 Patient 34062	Пациент 49465 Patient 49465	Пациент 59098 Patient 59098	Пациент 60664 Patient 60664	Референсные значения* Reference values*
Генотип по гену <i>CFTR</i> <i>CFTR</i> genotype	3849+10kbC>T/ Q493R	F508del/3849+ 10kbC>T	F508del/3849+ 10kbC>T	F508del/3849+ 10kbC>T	—
Индекс незрелых половых клеток, % Immature germ cells index, %	7,4	10,0	1,0	1,0	2,0–4,0
Сперматоциты I (прелептотена, зиготена), % Spermatocytes I (preleptotene, zygotene), %	2,3	3,0	3,0	7,0	0,66 ± 0,16
Сперматоциты I (пахитена), % Spermatocytes I (pachytene), %	4,7	0	1,0	0	0,45 ± 0,10
Сперматоциты I (диплотена), % Spermatocytes I (diplotene), %	1,5	0	2,0	0	1,11 ± 0,26
Сперматоциты I (диакнез, MI, MII), % Spermatocytes I (diakinesis, MI, MII), %	0	0	0	0	0,04 ± 0,02
Сперматоциты II, % Spermatocytes II, %	87,0	84,0	87,0	77	91,99 ± 0,89
Нерасхождение ядер сперматид, % Spermatid nuclei nondisjunction, %	16,0	16,0	2,0	9,0	22,98 ± 2,65
Неидентифицируемые незрелые половые клетки, % Non-identifiable immature germ cells, %	4,5	13,0	7,0	16,0	5,85 ± 0,85

*В качестве референсных значений использовали данные из работы Л.Ф. Курило и соавт. [12].

*Reference values were taken from L.F. Kurilo et al. [12].

Не все сперматологические изменения, выявленные у пациентов с муковисцидозом, могут быть обусловлены данным заболеванием. Возможно, определенную роль играет лечение, генотип (не только вариант гена *CFTR*), возраст и другие факторы, однако оценить их вклад на данной выборке не представлялось возможным.

Выполнен количественный кариологический анализ незрелых половых клеток в 4 образцах эякулята (табл. 3). Сперматозоиды и незрелые половые клетки обнаружены в осадке во всех 4 образцах. Повышенный по сравнению с референсными значениями индекс незрелых половых клеток выявлен у 2 пациентов (34062, 49465). Во всех исследованных образцах эякулята в осадке наблюдалось повышенное количество сперматоцитов в профазе I мейоза (3,0–8,5 % от общего числа обнаруженных незрелых половых клеток), находящихся на допахитенных стадиях развития (в прелептотене, зиготене), а у 2 пациентов (34062, 59098) и в пахитене, диплотене, при сниженном количестве сперматоцитов II. Кроме того, в 2 образцах отмечено повышенное (в 2,0–2,5 раза)

количество неидентифицированных (дегенерирующих) половых клеток (см. табл. 3). Таким образом, признаки частичного блока сперматогенеза в профазе I мейоза выявлены у всех 4 пациентов, у которых выполнен количественный кариологический анализ незрелых половых клеток.

Количество сперматозоидов с интактными головками варьировало от 1 до 4 %, при этом в 2 образцах (41463 и 49465) этот показатель был на нижней границе нормы, в 3 образцах (34062, 59098 и 60664) выявлено повышенное количество гамет с атипичными головками. В 3 образцах (41463, 49465 и 59098) было повышено количество сперматозоидов с прореагировавшей акросомой (табл. 4). По сравнению с референсными показателями также было повышено содержание сперматозоидов с неконденсированным («незрелым») хроматином в образцах эякулята 2 пациентов (41463 и 59098) – соответственно 45 и 53 % (табл. 4, рис. 1, 2).

При выполнении электронной микроскопии сперматозоидов в качестве дополнительных включений



Таблица 4. Результаты электронной микроскопии сперматозоидов у пациентов с легкой формой муковисцидоза и сохранной проходимость семявыносящих протоков
Table 4. Results of transmission electron microscopy of sperm in cystic fibrosis patients without seminal ducts obstruction

Показатель Characteristic	Референсные значения* Reference values*	Пациент 34062 Patient 34062	Пациент 41463 Patient 41463	Пациент 49465 Patient 49465	Пациент 59098 Patient 59098	Пациент 60664 Patient 60664
Генотип по гену <i>CFTR</i> <i>CFTR</i> genotype	—	Q493R/3849+ 10kbC>T	CFTRdel2,3/3849+ 10kbC>T	F508del/3849+ 10kbC>T	F508del/3849+ 10kbC>T	F508del/3849+ 10kbC>T
Нормальное положение, % Normal localization, %	≥40	74	78	86	84	77
Расположена далеко от ядра, % Located far from the nucleus, %	—	18	22	14	15	23
Нормальный размер, % Normal size, %	—	35	43	46	31	30
Уменьшенный размер, % Small size, %	—	56	56	54	68	70
Среагировавшая, % Reacted, %	≤20	7	27	30	39	12
Конденсированный, % Condensed ("mature"), %	≥30	78	55	82	47	85
Неконденсированный, % Non-condensed ("immature"), %	≤30	22	45	18	53	15
Разрушенный, % Degraded, %	—	1	11	6	26	11
Интактные головки Intact heads	≥4	3	4	4	1	2
Присутствуют, % Present, %	—	17	10	9	17	20
Отсутствуют, % Absent, %	—	83	90	91	83	80
Нормальная форма, % Normal shape, %	≥80	58	96	95	57	91
Раздутая форма, % Swollen shape, %	—	42	4	5	47	9
Нормальное строение, % Normal structure, %	—	98	48	91	71	92
Дезорганизация, % Disorganisation, %	—	—	28	1	7	—

Окончание табл. 4
End of table 4

Показатель Characteristic	Референсные значения* Reference values*	Пациент 34062 Patient 34062	Пациент 41463 Patient 41463	Пациент 49465 Patient 49465	Пациент 59098 Patient 59098	Пациент 60664 Patient 60664
Наружные плотные фибриллы Outer dense fibrils	Нормальные, % Normal, %	92	87	96	87	100
	Аномальные, % Abnormal, %	1	12	96	12	—
Фиброзная оболочка Fibrous sheath	Нормальная, % Normal, %	100	64	96	90	100
	Плохо собранная, % Poorly structured, %	—	37	—	9	—
Проксимальная центриоль Proximal centriole	Нормальная Normal	2/2	1/1	1/1	1/1	1/1

* Референсные значения взяты из работы Е. Е. Брагиной, Е. Н. Бочаровой [16].
* Reference values were taken from E. E. Bragina, E. N. Bocharova [16].

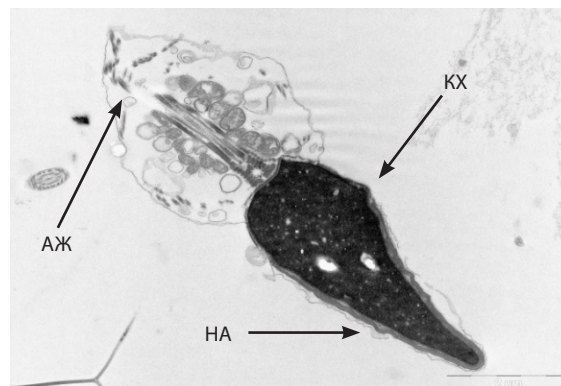


Рис. 1. Электронно-микроскопическое исследование (пациент №41463). Сперматозоид с нормальной головкой, конденсированным хроматином (КХ), атипичией жгутика (АЖ) и нормальной акросомой (HA)

Fig. 1. Electron microscopic examination (patient 41463). Spermatozoan with normal head, condensed chromatin (KX), atypical flagellum (AJ) and normal acrosome (HA)

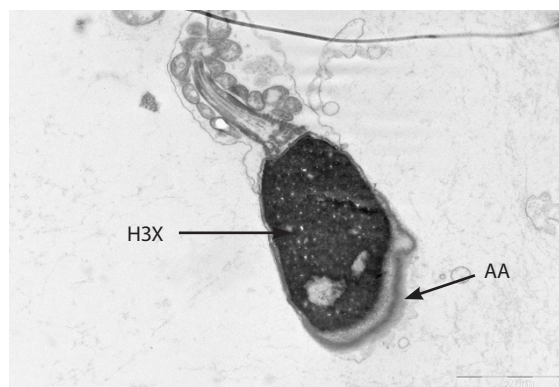


Рис. 2. Электронно-микроскопическое исследование (пациент 41463). Сперматозоид с аморфной головкой, незрелым хроматином (НЗХ) и аномальной акросомой (AA)

Fig. 2. Electron microscopic examination (patient 41463). Spermatozoan with amorphous head, immature chromatin (H3X) and abnormal acrosome (AA)

были обнаружены незрелые половые клетки, нейтрофилы, спермиофаги, в 2 образцах (34062 и 59098) – вирусы и в 1 (60664) – микроколонии бактерий.

В образцах эякулята 2 пациентов с генотипом F508del/3849+10kbC>T методом TUNEL определено количество сперматозоидов с фрагментацией ядерной ДНК. В эякуляте пациента 60664 количество гамет с фрагментированной ДНК составило 4 % (норма). В эякуляте пациента 59098 (астенотератозооспермия по результатам спермиологического обследования) выявлено повышенное количество сперматозоидов с фрагментацией ДНК (32 % при норме ≤ 15 %), что рассматривается как фактор нарушения мужской фертильности и увеличения риска невынашивания на раннем сроке [16].



Обсуждение

Обструктивная форма азооспермии встречается у примерно у 90 % пациентов с муковисцидозом [3, 4, 18]. В настоящей работе наличие непроходимости семявыносящих путей было критерием исключения из исследования. Выраженная олигоспермия и повышенная кислотность (pH) эякулята, характерные для пациентов с муковисцидозом, не выявлены у большей части пациентов с отсутствием непроходимости. Содержание фруктозы в эякуляте варьировало от нормы до сниженного.

Олигоспермия отмечена у 2 пациентов с муковисцидозом, однако выраженного снижения кислотности эякулята не отмечено ни в одном из образцов, в том числе у пациента с выраженной олигоспермией (0,3 мл), у которого также диагностирована олигоастенотератозооспермия. Содержание фруктозы в его образце семенной жидкости было существенно ниже референсного значения. Это указывает на выраженное снижение секреции жидкости семенными пузырьками, очевидно вследствие их аплазии. Возможно, у данного пациента имеется частичное нарушение проходимости (процесс аплазии/атрофии развивается с одной или с обеих сторон, приводя к неполному нарушению проходимости) семявыносящих протоков, в частности, односторонняя их непроходимость. Пациенты с синдромом CUAVD или частичным поражением семявыносящих протоков могут не иметь азооспермии или тяжелой олигозооспермии. Выраженность атрофии семенных пузырьков при этом также варьирует [19].

Влияние гена *CFTR* на сперматогенез изучено недостаточно. В ряде работ показано, что мужчины с муковисцидозом могут иметь нормальный сперматогенез [20] либо сниженную концентрацию сперматозоидов [21]. Однако исследование на лабораторных животных (мышах) показало уменьшение объема яичек у мышей с геном *CFTR*, что может свидетельствовать о дефектном сперматогенезе [22]. Кроме того, в этом исследовании показано влияние гена *CFTR* на сигнальные пути, которые важны для регуляции сперматогенеза. Очевидно, белок CFTR необходим не только для нормального развития семявыносящих протоков и семенных пузырьков и функционирования придаточных половых желез у мужчин, но и играет определенную роль в сперматогенезе [23]. Значительная экспрессия гена *CFTR* обнаружена в эпителии придатка яичка и семявыносящих протоков [24]. S. Viville и соавт. не обнаружили изменений в извитых семенных канальцах, мембранах и интерстии у 7 из 11 мужчин с синдромом CBAVD [25]. У остальных 4 пациентов отмечено незначительное уменьшение количества интерстициальной паренхимы, нерегулярное заполнение в извитых семенных канальцах, снижение плотности половых клеток, отслоение и некроз герминативного эпителия

и умеренно выраженное утолщение *tunica propria* [25]. Следует также учитывать, что изменения в ткани яичек и их придатков могут быть вызваны самой обструкцией семявыносящих путей, наблюдаемой при обструктивной форме азооспермии различной этиологии [4]. Гистологических исследований ткани яичек у мужчин с муковисцидозом, не имеющих азооспермии и синдрома CBAVD, не проводилось, поэтому полученные нами данные о состоянии сперматогенеза, в том числе результаты количественного кариологического анализа незрелых половых клеток, уникальны. Признаки частичного блока сперматогенеза на допахитенных стадиях профазы I мейоза и в пахитене выявлены у всех 4 пациентов, у которых выполнен количественный кариологический анализ незрелых половых клеток.

Выявленные сперматологические нарушения, в частности нарушения мейоза, повышенное количество дегенерирующих клеток у пациентов с муковисцидозом без обструкции семявыносящих путей свидетельствуют о частичном нарушении созревания мужских половых клеток, однако у большинства обследованных нами мужчин с муковисцидозом с сохранной проходимостью семявыносящих путей количество сперматозоидов в эякуляте было нормальным.

Важно отметить, что у всех обследованных мужчин с муковисцидозом в генотипе имеется мутация 3849+10kbC>T гена *CFTR*. При отсутствии выраженной патозооспермии у пациентов с сохранной проходимостью семявыносящих протоков беременность может наступить и при естественном оплодотворении. У мужчин с мутацией 3849+10kbC>T наблюдаются более «мягкие» сперматологические нарушения, чем у пациентов с муковисцидозом, не имеющих данный вариант гена *CFTR* [4]. У 3 из 5 обследованных эта мутация находилась в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутацией F508del. У 2 из них выявлена астенотератозооспермия, у 1 — олигоастенотератозооспермия. Как у пациентов с генотипом F508del/3849+10kbC>T, так и у мужчин с другим генотипом по гену *CFTR* не отмечено преобладания каких-либо форм атипичии сперматозоидов. Сперматологические изменения, выявленные при количественном ультраструктурном анализе сперматозоидов, так же как и формы атипичии, обнаруженные с помощью светооптической микроскопии, имели переменный, гетерогенный характер.

Помимо прямого патогенного влияния мутаций *CFTR* на ткань яичек и герминативный эпителий, созревание сперматозоидов в придатке яичка и секрецию придаточных половых желез (придаток яичка, семенные пузырьки, предстательная железа), следует учитывать отрицательное воздействие экстрагенитальных поражений при муковисцидозе и массивной лекарственной терапии. Они оказывают негативный эффект на сперматогенез, ухудшают сперматологические показатели и фертильность мужчин с муковисцидозом.

Хотя нами не выявлено зависимости сперматологических показателей от возраста (возможно, из-за малочисленности выборки), влияние возраста на состояние семенных пузырьков и их функционирование у пациентов с муковисцидозом было показано ранее. Так, атрофию семенных пузырьков не отмечают у мальчиков с муковисцидозом, но она встречается у 80–85 % взрослых мужчин с этим заболеванием [4]. Ввиду возможности прогрессирования сперматологических нарушений, обструкции семявыносящих путей, а также тяжести самого заболевания мужчинам с муковисцидозом без азооспермии рекомендуется криоконсервация сперматозоидов для дальнейшего их использования в программах экстракорпорального оплодотворения [26].

Выводы данного исследования ограничены ввиду небольшого размера выборки пациентов (в связи с тем, что практически все пациенты с муковисцидозом имеют азооспермию), а также ввиду того, что спермиологическое исследование проводилось однократно из-за отсутствия возможности или нежелания проходить повторное обследование. Кроме того, по этой же причине не в полном объеме осуществлены некоторые

инструментальные исследования; отсутствует контроль состояния пациентов в динамике.

Заключение

У мужчин с легочной формой муковисцидоза, имеющих мутацию 3849+10kbC>T гена *CFTR*, проходимость семявыносящих путей может быть сохранена, поэтому их фертильность может быть не нарушена. Сперматологические диагнозы варьируют от нормозоспермии до олиго-, астено- и тератозоспермии, при этом не выявлено специфических форм атипичии сперматозоидов и ультраструктурных морфологических нарушений. Олигоспермия и сниженное количество фруктозы в эякуляте косвенно свидетельствуют о поражении семенных пузырьков у некоторых пациентов с муковисцидозом, у которых сохранена проходимость семявыносящих путей. Обнаруженные сперматологические изменения следует учитывать при оценке фертильности пациентов с муковисцидозом, планировании деторождения, решении их репродуктивных проблем, андрологическом обследовании и лечении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Муковисцидоз. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М.: Медпрактика-М, 2014. [Cystic fibrosis. Ed. by N.I. Kapranov, N.Yu. Kashirskaya. Moscow: Medpraktika-M, 2014. (In Russ.)].
- Chen M., Du J., Jiang W. et al. Functional expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in rat oviduct epithelium. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2008;40(10):864–72. DOI: 10.1111/j.1745-7270.2008.00469.x.
- Штаут М.И., Шилейко Л.В., Репина С.А. и др. Комплексное сперматологическое обследование пациентов с муковисцидозом. *Андрология и генитальная хирургия* 2017;18(4):69–76. [Shtaut M.I., Schileiko L.V., Repina S.A. et al. Comprehensive semen examination in patients with cystic fibrosis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2017;18(4):69–76. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-4-69-76.
- Репина С.А., Красовский С.А., Роживанов Р.В. и др. Андрологическое обследование пациентов с легочной и смешанной формами муковисцидоза. *Андрология и генитальная хирургия* 2018;19(2):31–9. [Repina S.A., Krasovskiy S.A., Rozhivanov R.V. et al. Andrology examination of patients with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018;19(2):31–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-31-39.
- Штаут М.И., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф. и др. Сравнительный анализ результатов спермиологического исследования у пациентов с азооспермией, вызванной муковисцидозом и синдромом врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков. *Андрология и генитальная хирургия* 2019;20(1):82–90. [Shtaut M.I., Sorokina T.M., Kurilo L.F. et al. Comparative analysis of the results semen examination in patients with azoospermia caused by cystic fibrosis and congenital bilateral aplasia of vas deferens syndrome. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2019;20(1):82–90. (In Russ.)].
- Taussig L.M., Lobeck C.C., di Sant'Agnese P.A. et al. Fertility in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1972;287(12):586–9. DOI: 10.1056/NEJM197209212871204.
- De Braekeleer M., Férec C. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod* 1996;2(9):669–77. DOI: 10.1093/molehr/2.9.669.
- Репина С.А., Красовский С.А., Сорокина Т.М. и др. Патогенный вариант 3849+10kbC>T гена *CFTR* как главный предиктор сохранения фертильности у мужчин с муковисцидозом. *Генетика* 2019;55(12):1481–6. [Repina S.A., Krasovskiy S.A., Sorokina T.M. et al. *CFTR* gene pathogenic variant 3849+10kbC>T as a major predictor of preserved fertility in male patients with cystic fibrosis. *Genetika = Genetics* 2019;55(12):1481–6. (In Russ.)].
- Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В. и др. Состояние репродуктивной системы и алгоритм решения вопроса деторождения у мужчин с муковисцидозом. *Альманах клинической медицины* 2019;47(1):26–37. [Repina S.A., Krasovskiy S.A., Shmarina G.V. et al. Reproductive system status and the algorithm to solve fertility issues in men with cystic fibrosis. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2019;47(1):26–37. (In Russ.)].
- Черных В.Б. Ген муковисцидоза и нарушение фертильности у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2010;11(4):23–31. [Chernykh V.B. *CFTR* gene and male infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology*

- and Genital Surgery 2010;11(4):23–31. (In Russ.).
11. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. Пер. с англ. Н.П. Макарова, научн. ред. Л.Ф. Курило. М.: Капитал Принт, 2012. 291 с. [WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. Transl. from English by N.P. Makarov, ed. by L.F. Kurilo. Moscow: Kapital Print, 2012. 291 p. (In Russ.).]
 12. Патент на изобретение № 2328736/10.07.2008. Бюл. № 19. Курило Л.Ф. Способ цитологической диагностики нарушения сперматогенеза. Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2328736C1_20080710. [Patent RUS № 2328736/10.07.2008. Bull. № 19. Kurilo L.F. Method of cytogenetic diagnosis of spermatogenesis violation. Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2328736C1_20080710. (In Russ.).]
 13. Андреева М.В., Хаят С.Ш., Шилейко Л.В. и др. Количественный кариологический анализ незрелых половых клеток из эякулята как часть протокола обследования мужчин с бесплодием в браке. Андрология и генитальная хирургия 2017;18(1):62–9. [Andreeva M.V., Khayat S.Sh., Schileiko L.V. et al. Quantitative karyological analysis of immature germ cells from ejaculate as part of examination of patients with infertility in marriage. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2017;18(1):62–9. (In Russ.).]
 14. Брагина Е.Е., Бочарова Е.Н. Количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов при диагностике мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2014;15(1):41–50. [Bragina Ye.Ye., Bocharova Ye.N. Quantitative electron microscopic examination of sperm for male infertility diagnosis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2014;15(1):41–50. (In Russ.).]
 15. Брагина Е.Е., Арифалин Е.А., Лазарева Е.М. и др. Нарушение конденсации хроматина сперматозоидов и фрагментация ДНК сперматозоидов: есть ли корреляция? Андрология и генитальная хирургия 2017;18(1):48–61. [Bragina E.E., Arifulin E.A., Lazareva E.M. et al. Abnormal chromatin condensation in spermatozoa and dna fragmentation in spermatozoa: is there a correlation? *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2017;18(1):48–61. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-1-48-61.
 16. Брагина Е.Е., Арифалин Е.А., Хафизова П.О., Харчилава Р.Р. Структуры хроматина сперматозоидов человека и фрагментация ДНК в норме и при нарушениях фертильности. Врач 2013; (2):81–5. [Bragina E.E., Arifulin E.A., Khafizova P.O., Kharchilava R.R. Human sperm chromatin structures and DNA fragmentation in health and infertility. *Vrach = The Doctor* 2013;(2):81–5. (In Russ.).]
 17. Cooper T.G., Weidner W., Nieschlag E. The influence of inflammation of the human male genital tract on secretion of the seminal markers alphaglucosidase, glycerophosphocholine, carnitine, fructose and citric acid. *Int J Androl* 1990;13(5):329–36. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1990.tb01040.x.
 18. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. Под ред. Т.Э. Ивашенко, В.С. Баранова. СПб.: Интермедика, 2002. [Biochemical and molecular-genetic bases of cystic fibrosis pathogenesis. Ed. by T.E. Ivashchenko, V.S. Baranov. Saint Petersburg: Intermedika, 2002. (In Russ.).]
 19. Yuan P., Liang Z.K., Liang H. et al. Expanding the phenotypic and genetic spectrum of Chinese patients with congenital absence of vas deferens bearing CFTR and ADGRG2 alleles. *Andrology* 2019;7(3):329–40. DOI: 10.1111/andr.12592.
 20. Gottlieb C., Plöen L., Kvist U., Strandvik B. The fertility potential of male cystic fibrosis patients. *Int J Androl* 1991;14(6):437–40. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1991.tb01272.x.
 21. Kaplan E., Shwachman H., Perlmutter A.D. et al. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1968;279(2):65–9. DOI: 10.1056/NEJM196807112790203.
 22. Xu W.M., Chen J., Chen H. et al. Defective CFTR-dependent CREB activation results in impaired spermatogenesis and azoospermia. *PLoS One* 2011;6(5):e19120. DOI: 10.1371/journal.pone.0019120.
 23. De Braekeleer M., Férec C. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod* 1996;2(9):669–77. DOI: 10.1093/molehr/2.9.669.
 24. Tizzano E.F., Silver M.M., Chitayat D. et al. Differential cellular expression of cystic fibrosis transmembrane regulator in human reproductive tissues. Clues for the infertility in patients with cystic fibrosis. *Am J Pathol* 1994;144(5):906–14.
 25. Viville S., Warter S., Meyer J.M. et al. Histological and genetic analysis and risk assessment for chromosomal aberration after ICSI for patients presenting with CBAVD. *Hum Reprod* 2000;15(7):1613–8.
 26. Thorpe-Beeston J.G. Contraception and pregnancy in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2009;102 Suppl 1:3–10. DOI: 10.1258/jrsm.2009.s19002.

Вклад авторов

А.О. Седова: анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 М.И. Штаут: проведение спермиологического исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
 Е.Е. Брагина: проведение электронной микроскопии сперматозоидов, исследование методом флуоресцентного мечения одно- и двунитевых разрывов ДНК;
 С.Е. Репина: клиническое обследование пациентов, получение данных для анализа;
 Т.М. Сорокина: клиническое обследование пациентов;
 Л.Ф. Курило: разработка методов спермиологического исследования (количественного кариологического анализа незрелых половых клеток), научное редактирование текста рукописи;
 В.Б. Черных: разработка дизайна исследования, клиническое обследование пациентов, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.O. Sedova: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 M.I. Shtaut: spermiological examination, analysis of the obtained data, article writing;
 E.E. Bragina: transmission electronic microscopy of spermatozoa, TUNEL assay;
 S.E. Repina: clinical examination of infertile male patients, obtaining data for analysis;
 T.M. Sorokina: clinical examination of infertile male patients;
 L.F. Kurilo: developing the quantitative karyological analysis of immature germ cells method, scientific editing of the article;
 V.B. Chernykh: developing the research design, clinical examination of patients, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing, scientific editing of the article.



ORCID авторов / ORCID of authors

А.О. Седова / A.O. Sedova: <https://orcid.org/0000-0002-7032-0793>

М.И. Штаут / M.I. Shtaut: <https://orcid.org/0000-0002-0580-5575>

С.А. Репина / S.E. Repina: <https://orcid.org/0000-0001-5244-3901>

Е.Е. Брагина / E.E. Bragina: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>

Т.М. Сорокина / T.M. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-4618-2466>

Л.Ф. Курило / L.F. Kurilo: <https://orcid.org/0000-0003-3603-4838>

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. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки России.

Financing. The study was performed within the state task of the Ministry of Education and Science of Russia.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова (протокол № 4/3 от 15.10.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics (protocol No. 4/3 from 15.10.2018). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Воздействие пирувата на сперматозоиды человека *in vitro*

В.В. Евдокимов¹, Н.К. Исаев², В.Б. Туровецкий²

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

²ФГБОУ «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

Контакты: Валерий Васильевич Евдокимов vveddok@mail

Цель исследования – изучить биологическое действие энергетического субстрата (пирувата) на подвижность сперматозоидов человека *in vitro*.

Материалы и методы. Исследование проводили на сперматозоидах человека из 14 образцов эякулята, полученных общепринятым способом. Подвижность и жизнеспособность оценивали по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения при увеличении в 400 раз. Из каждого образца эякулята после разжижения отбирали по 1 мл для опыта и контроля. Опыт заключался в добавлении пирувата в пробирку с эякулятом до достижения концентрации 1 ммоль.

Результаты. Уровень исходной подвижности сперматозоидов соответствовал нормозооспермии. Доля сперматозоидов с прямолинейным движением (категории А и В) увеличилась на 24, 67 и 84 % через 30, 60 и 120 мин эксперимента. Доля сперматозоидов с непрямолинейным движением (категории С) и общая доля подвижных сперматозоидов существенно не изменились в этот период. Количество жизнеспособных сперматозоидов на протяжении опыта статистически значимо не изменилось.

Заключение. Выявлена способность пирувата повышать подвижность сперматозоидов человека *in vitro*.

Ключевые слова: сперматозоиды, подвижность, пируват, эксперимент *in vitro*

Для цитирования: Евдокимов В.В., Исаев Н.К., Туровецкий В.Б. Воздействие пирувата на сперматозоиды человека *in vitro*. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):56–60.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-56-60



Effect of pyruvate on human sperm *in vitro*

V.V. Evdokimov¹, N.K. Isaev², V.B. Turovetsky²

¹N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 513rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

²Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

The study objective is to investigate the biological effect of energy substrate (pyruvate) on human sperm motility *in vitro*.

Materials and methods. The study was conducted using human sperm from 14 ejaculate samples obtained by the standard method. Motility and viability were evaluated per the World Health Organization guidelines under 400x magnification. After dilution, 1 ml was sampled from the ejaculate for the experiment and control. The experiment consisted of addition of pyruvate to the test tube with the ejaculate in final concentration of 1 mmol.

Results. The level of initial sperm motility corresponded to normozoospermia. The percentage of progressive motile sperm increased by 24, 67 and 84 % after 30, 60 and 120 min of the experiment. The percentage of non-progressive motile sperm and total percentage of motile sperm showed no significant change during this time period. The number of live spermatozoa showed no significant change during the experiment.

Conclusion. The study showed that pyruvate can stimulate motility of human sperm *in vitro*.

Key words: spermatozoa, motility, pyruvate, experiment *in vitro*

For citation: Evdokimov V.V., Isaev N.K., Turovetsky V.B. Effect of pyruvate on human sperm *in vitro*. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2020;21(3):56–60. (In Russ.).

Введение

В настоящее время демографическая ситуация в стране характеризуется падением рождаемости. Эта

тенденция по оценкам демографов сохранится на протяжении нескольких лет. По данным Всемирной организации здравоохранения, бесплодными являются

10–15 % браков. В Российской Федерации, по сведениям Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, это число выше 17 %; более чем у 4 млн мужчин диагностированы различные формы бесплодия [1–3]. В последние годы нарушения репродуктивной функции у мужчин приобретают особую медицинскую и социальную значимость в связи с прогрессирующим снижением фертильных свойств сперматозоидов [4].

Ухудшение качества спермы и количества сперматозоидов (патозооспермия) выявляют у 70–88 % мужчин, состоящих в бесплодном браке [5]. При этом возможно как уменьшение количества сперматозоидов (олигозооспермия), так и снижение их подвижности (астенозооспермия) или появление большого количества сперматозоидов с патологическим строением (тератозооспермия).

Нарушения фертильности рассматривают как многофакторное состояние. Для коррекции нарушений и нормализации структурно-функционального состояния мужских половых клеток используют гормональные препараты, витамины, микроэлементы, антиоксиданты и др. Однако эффект такого лечения не всегда удовлетворяет и пациента, и врача, поэтому одна из актуальных задач современной андрологии заключается в поиске агентов, способных повышать подвижность сперматозоидов, а также их устойчивость к воздействию повреждающих факторов различной природы. Ранее нами было выполнено исследование, направленное на поиск способов повышения мужской фертильности путем увеличения подвижности сперматозоидов при помощи регуляторных пептидов [6] или белково-пептидного комплекса, выделенного из семенников быка [7]. Продемонстрировано, что регуляторные пептиды и препараты на основе белково-пептидного комплекса обладают ярко выраженной способностью увеличивать число активно-подвижных сперматозоидов и общее число подвижных сперматозоидов. Кроме того, нам удалось показать, что повысить подвижность сперматозоидов можно с помощью веществ, которые способны непосредственно влиять на функционирование митохондрий. Например, метиленовый синий способен оказывать положительный эффект в тех случаях, когда повреждение клеток связано с нарушением митохондриальных функций [8, 9]. Однако мы предположили, что наиболее простой путь увеличения энергетических потенциалов митохондрий — это применение естественных метаболических субстратов, используемых этими органеллами. Одним из таких субстратов является пируват — конечный продукт метаболизма глюкозы в процессе гликолиза. Одна молекула глюкозы превращается при этом в две молекулы пирувата, которые далее используются митохондриями для продукции аденозинтрифосфата (АТФ).

Цель данного исследования — изучить биологическое действие энергетического субстрата (пирувата) на подвижность сперматозоидов человека *in vitro*.

Материалы и методы

Исследование проводили на сперматозоидах человека из 14 образцов эякулята, полученных общепринятым способом. Подвижность и жизнеспособность оценивали в соответствии с руководством Всемирной организации здравоохранения 5-го пересмотра с использованием микроскопа Amplival (Karl Zeiss, Германия) при увеличении в 400 раз. Из каждого образца эякулята после разжижения отбирали по 1 мл для опыта и контроля. Опыт заключался в добавлении в пробирку пирувата до достижения концентрации 1 ммоль.

Результаты представлены в виде среднего арифметического значения и их среднеквадратической ошибки. Различия параметров обрабатывали с использованием критерия ANOVA с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

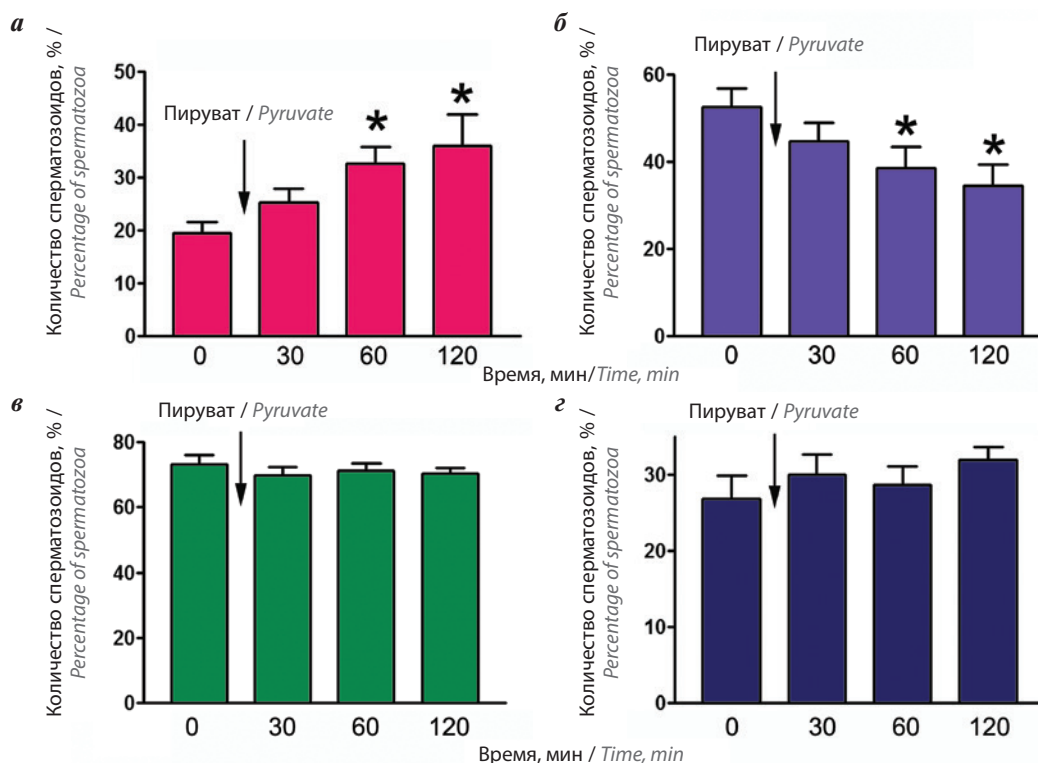
Результаты

Мы провели ряд экспериментов со сперматозоидами с исходной нормальной подвижностью. Доля сперматозоидов разных категорий (активно-подвижных, с малой подвижностью) и общее количество подвижных клеток рассчитывали в процентах.

Активно-подвижные сперматозоиды составляли 20 ± 2 %, с малой подвижностью — 53 ± 4 %, что в сумме составляло 73 ± 3 % (см. рисунок). Таким образом, исходно подвижность сперматозоидов соответствовала нормозооспермии. В течение последующих 2 ч подвижность клеток не изменялась. Однако если в исследуемую фракцию вносили пируват до конечной концентрации 1 ммоль, то доля активно-подвижных сперматозоидов возрастала через 30 мин до 25 ± 2 %, через 60 мин — до 33 ± 3 %, через 120 мин — до 36 ± 6 %. Доля сперматозоидов с малой подвижностью статистически значимо не изменялась в присутствии пирувата, а доля клеток со средней подвижностью статистически значимо снижалась через 30 мин до 45 ± 4 %, через 60 мин — до 38 ± 5 %, через 120 мин — до 36 ± 5 %. Суммарная доля сперматозоидов с активной подвижностью и сперматозоидов со средней подвижностью на протяжении всего эксперимента оставалась постоянной (см. рисунок).

Таким образом, добавление пирувата в эякулят с инкубацией в течение 30–120 мин селективно изменяло подвижность сперматозоидов с исходно нормальной активностью, не влияя на подвижность клеток с исходной низкой активностью.

В контрольных образцах эякулята ($n = 11$) подвижность сперматозоидов на протяжении эксперимента не изменялась по отношению к исходному уровню. Отмечено незначительное увеличение фракции



Изменение доли сперматозоидов при воздействии пирувата: а — активно-подвижные сперматозоиды; б — сперматозоиды с малой подвижностью; в — все подвижные сперматозоиды; г — сперматозоиды с нарушенной подвижностью. Стрелкой указан момент добавления пирувата. Различия по сравнению с исходным значением статистически значимы ($p < 0,05$)

Changes in the percentage of spermatozoa after addition of pyruvate: а — progressive motile sperm; б — non-progressive motile sperm; в — all motile sperm; г — immotile sperm. Arrow shows addition of pyruvate. Significant changes compared to the baseline ($p < 0,05$)

сперматозоидов с нарушенной подвижностью (с 22,0 до 23,6 %) через 2 ч наблюдения. Количество живых клеток в период проведения эксперимента оставалось на уровне 74–76 %.

Обсуждение

В человеческих сперматозоидах, в отличие от сперматозоидов ряда животных, анаэробный гликолиз играет более важную роль, чем окислительное фосфорилирование [10]. Однако окислительное фосфорилирование является наиболее экономным с точки зрения распада углеводов и наиболее эффективным процессом, снабжающим спермий энергией. Человеческие сперматозоиды способны использовать экзогенный пируват для повышения гликолитической продукции АТФ, а следовательно, и своей подвижности. Кроме того, одним из ферментов гликолиза является глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, которая весьма чувствительна к повреждающему действию активных форм кислорода [11]. Ранее нам удалось показать, что увеличить подвижность сперматозоидов можно с помощью веществ, которые способны непосредственно влиять на функционирование митохондрий. Один из таких агентов — метиленовый синий [8]. Мы предположили, что использование естественных

метаболических субстратов, используемых этими органеллами, например пирувата, может увеличить энергетические потенции митохондрий. Полученные нами экспериментальные данные показали, что реакция сперматозоидов на воздействие пирувата различается. Наиболее заметно в первые 30–120 мин опыта увеличилась фракция активно-подвижных сперматозоидов. Количество сперматозоидов с низкой подвижностью не изменилось, а увеличение доли сперматозоидов с высокой активностью происходило за счет фракции клеток со средней подвижностью. Этот результат имеет большое практическое значение, так как нам удалось селективно увеличить количество сперматозоидов с высокой подвижностью, не затрагивая клетки с малой подвижностью, у которых велика вероятность патологических отклонений.

Данные о благоприятном влиянии пирувата на подвижность сперматозоидов человека подтверждаются и другими исследованиями. Так, Ю.Ю. Шуцкая и соавт. установили, что обработка человеческих сперматозоидов экзогенным пируватом увеличивает внутриклеточный уровень АТФ на 56 % [12]. Кроме того, пируват улучшает жизнеспособность и целостность ДНК при криоконсервации сперматозоидов [13].

Заключение

Выявлена способность пирувата стимулировать подвижность сперматозоидов человека *in vitro*. Наблюдаемый эффект может быть связан с увеличением продукции АТФ

в сперматозоидах в процессе метаболизма пирувата. Это свидетельствует о перспективности дальнейших исследований возможности использования препарата или его аналогов в андрологической и репродуктивной медицине.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Щеплев П.А. Андрология. Клинические рекомендации. М.: Медпрактика, 2007. 154 с. [Scheplev P.A. Andrology. Clinical recommendations. Moscow: Medpraktika, 2007. 154 p. (In Russ.)].
2. Кулаков В.И. Вспомогательные репродуктивные технологии — настоящее и будущее. М.: Мединформагентство, 2005. С. 11–15. [Kulakov V.I. Assisted reproductive technologies — present and future. Moscow: Medinformagentstvo, 2005. Pp. 11–15. (In Russ.)].
3. 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):26–32. [Pashkova E.Yu., Kalinchenko S.Yu. Male infertility in the 21st century — realities and prospects. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2013;(1):26–32. (In Russ.)].
4. 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. The causes of reproductive loss in men are sperm DNA fragmentation. Russky meditsinsky zhurnal = Russian Medical Journal 2015;23(11):634–8. (In Russ.)].
5. 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. et al. Influence of regulatory peptides on the mobility of human sperm cells *in vitro*. Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2016;(2):67–9. (In Russ.)].
6. 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 in bioregulation. The mechanism of action of membranotropic homeostatic tissue-specific bioregulators. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing, 2012. 127 p. (In Russ.)].
7. Евдокимов В.В., Исаев Н.К., Туровецкий В.Б., Пирутин С.К. Влияние метиленовой сини на подвижность сперматозоидов человека *in vitro*. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):50–3. [Evdokimov V.V., Isaev N.K., Turovetsky V.B., Pirutin S.K. Influence of methylene blue on human spermatozoid mobility *in vitro*. Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2019;(3):50–3. (In Russ.)].
8. Wainwright M., Amaral L. The phenothiazinium chromophore and the evolution of antimalarial drugs. Trop Med Int Health 2005;10(6):501–11. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2005.01417.x.
9. Hamada A., Esteves S., Agarwal A. The role of contemporary andrology in unraveling the mystery of unexplained male infertility. Open Reprod Sci J 2011;3:27–41. DOI: 10.2174/1874255601103010027.
10. Korkmaz F., Malama E., Siuda M. et al. Effects of sodium pyruvate on viability, synthesis of reactive oxygen species, lipid peroxidation and DNA integrity of cryopreserved bovine sperm. Anim Reprod Sci 2017;185:18–27. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2017.07.017.
11. Hereng T.H., Elgstøen K.B., Cederkvist F.H. et al. Exogenous pyruvate accelerates glycolysis and promotes capacitation in human spermatozoa. Hum Reprod 2011;26(12):3249–63. DOI: 10.1093/humrep/der317.
12. Шуцкая Ю.Ю., Элькина Ю.Л., Муронец В.И. и др. Исследование глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы из сперматозоидов человека. Биохимия 2008;73(2):228–36. [Shutskaya Yu.Yu., Elkina Yu.L., Muronets V.I. et al. The study of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase from human sperm. Biokhimiya = Biochemistry 2008;73(2):228–36. (In Russ.)].
13. Nascimento J.M., Shi L.Z., Tam J. et al. Comparison of glycolysis and oxidative phosphorylation as energy sources for mammalian sperm motility, using the combination of fluorescence imaging, laser tweezers, and real-time automated tracking and trapping. J Cell Physiol 2008;217(3):745–51. DOI: 10.1002/jcp.21549.

Вклад авторов

В.В. Евдокимов, Н.К. Исаев: разработка дизайна исследования;

В.Б. Туровецкий: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор научных публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.V. Evdokimov, N.K. Isaev: developing the research design;

V.B. Turovetsky: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications on the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

В.Б. Туровецкий / V.B. Turovetsky: <https://orcid.org/0000-0001-8427-163>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике...
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of...

Влияние экзогенных и эндогенных факторов на мужскую фертильность

Ю.В. Первова, Т.В. Старикова

ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»; Россия, 443001 Самара, ул. Чапаевская, 227

Контакты: Татьяна Владимировна Старикова stv1591@gmail.com

Цель исследования — изучить влияние экзогенных и эндогенных факторов на основные морфофункциональные характеристики сперматозоидов.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 107 мужчин, из которых 77 обратились по поводу бесплодия в браке, а 30 мужчин с доказанной нормальной фертильностью составили контрольную группу. Изучено влияние соматотипа, характера деятельности, профессии, образа жизни, наличия вредных привычек, а также возраста и физиологических показателей на морфофункциональные характеристики сперматозоидов.

Результаты. У мужчин с избыточной массой тела объем эякулята оказался ниже нормы ($<1,5$ мл). После 35 лет у мужчин значительно ухудшается функциональная активность сперматозоидов. Все рассмотренные показатели у мужчин, занимающихся интеллектуальным трудом, были выше, чем у мужчин, занимающихся физическим трудом.

Заключение. Индекс массы тела, возраст и характер деятельности влияют на мужскую фертильность.

Ключевые слова: сперматогенез, репродуктивная функция, морфофункциональные характеристики сперматозоидов, фертильность

Для цитирования: Первова Ю.В., Старикова Т.В. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на мужскую фертильность. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):61–68.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-61-68



Effects of exogenic and endogenic factors on male fertility

Yu. V. Pervova, T. V. Starikova

Medical University "Reaviz"; 227 Chapayevskaya St., Samara 443001, Russia

The study objective is to investigate the effects of exogenic and endogenic factors on the main morphological and functional characteristics of the sperm.

Materials and methods. In total, 107 men were under observation, 77 of which sought medical help due to infertility in marriage; 30 men with proven normal fertility constituted the control group. The effect of somatotype, activity type, profession, lifestyle, harmful habits, as well as age and physiological characteristics on morphological and functional characteristics of the sperm were studied.

Results. In men with excessive body weight, the ejaculate volume is lower than the normal value (<1.5 ml). In men older than 35 years, functional activity of the sperm is significantly lower. All of the studied characteristics were higher in men participating in intellectual labor compared to men participating in manual labor.

Conclusion. Body mass index, age and activity type affect male fertility.

Key words: spermatogenesis, reproductive function, morphological and functional characteristics of sperm, fertility

For citation: Pervova Yu. V., Starikova T. V. Effects of exogenic and endogenic factors on male fertility. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2020;21(3):61–68. (In Russ.).

Введение

В последние несколько десятилетий во всем мире отмечается снижение фертильности мужчин [1–3]. Бесплодие — глобальная проблема здравоохранения, затрагивающая 15 % всех пар репродуктивного

возраста. Мужские факторы, включая снижение качества спермы, ответственны за 25–60 % случаев бесплодия в паре [4–7].

Снижение мужской фертильности — не только медицинская, но и социальная проблема. Во многих

развитых странах количественные и качественные показатели спермы медленно, но прогрессивно ухудшаются, что сказывается на демографическом статусе государств. Качество эякулята рассматривается как важный показатель, отражающий здоровье мужчин и качество жизни населения [8, 9]. В последние годы характеристики спермы мужчин и влияющие на нее факторы являются предметом интенсивного изучения [10, 11].

Цель данного исследования — изучить влияние экзогенных и эндогенных факторов на основные морфофункциональные характеристики сперматозоидов.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 107 пациентов, из которых 77 обратились по поводу бесплодия в браке (основная группа), продолжительность которого составила в среднем $3,0 \pm 2,3$ года. В контрольную группу вошли 30 мужчин с доказанной нормальной фертильностью. На момент обследования признаков соматической патологии, в том числе эндокринной, а также заболеваний, передающихся половым путем, не выявлено. Возраст мужчин основной и контрольной групп составил в среднем $29,7 \pm 6,3$ и $27,6 \pm 5,9$ года соответственно. Контингент обследованных был разнородным по профессиональным и социальным характеристикам.

Мужчины были разделены на подгруппы в зависимости от экзогенных и эндогенных (средовых) факторов: соматотипа, характера деятельности, профессии (не менее 5–7 лет на одной должности), образа жизни (активный, подразумевающий дополнительные физические нагрузки либо пассивный), наличия вредных привычек, а также возраста и физиологических показателей.

Забор материала и анализ спермы проводили в соответствии с руководством Всемирной организации здравоохранения (2010). Объектом исследования были клетки эякулята и семенная жидкость.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием компьютерных программ MS Office 2016, SPSS 21 (IBM SPSS Statistics, США). Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M — средняя арифметическая, m — стандартная ошибка средней. В случаях существенного отклонения распределения данных от нормального данные представлены в виде медианы и квартилей.

Результаты и обсуждение

Исследование эякулята фертильных и инфертильных мужчин начинали с анализа спермограммы (см. таблицу). Средний объем семенной жидкости был в пределах нормы ($>1,5$ мл). Средняя вязкость эякулята также была в норме (0,1–2 см), однако наблюдались и сильные отклонения индивидуальных значений (7 см). Кислотно-щелочной баланс соответствовал норме ($pH \geq 7,2$).

Средняя концентрация сперматозоидов у мужчин с репродуктивными дисфункциями ($30,61 \pm 3,82$ млн/мл) значительно ниже, чем у здоровых мужчин ($81,43 \pm 8,70$ млн/мл), как и общее количество сперматозоидов в эякуляте ($84,99 \pm 13,98$ и $283,96 \pm 37,14$ млн соответственно). Отметим, что у мужчин с репродуктивными проблемами мы наблюдали полное отсутствие сперматозоидов (азооспермию).

Среднее количество прогрессивно-подвижных сперматозоидов у мужчин с репродуктивными проблемами ($33,08 \pm 2,10$ %) ниже нормы. Как известно, в таких случаях сперматозоиды не способны оплодотворить яйцеклетку в естественных условиях. В контрольной группе среднее значение этого показателя равно $54,35 \pm 2,58$ %, что свидетельствует о высокой оплодотворяющей способности сперматозоидов и, как следствие, о нормальной фертильности мужчин. В группе мужчин с репродуктивными дисфункциями минимальное количество прогрессивно-подвижных сперматозоидов составило 0 %. Известно, что при таких показателях оплодотворение яйцеклетки возможно только с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Важно, что доля неподвижных сперматозоидов у мужчин с репродуктивными дисфункциями была очень большой — в среднем $48,94 \pm 2,07$ %.

Среднее количество морфологически нормальных сперматозоидов у мужчин с репродуктивными проблемами составило $38,08 \pm 1,96$ %, а у здоровых мужчин — $49,13 \pm 2,59$ %. Доля сперматозоидов с патологической морфологией у пациентов с репродуктивными дисфункциями в среднем равнялась $61,92 \pm 1,96$ %, у здоровых мужчин — $50,87 \pm 2,59$ %. Чаще всего в обеих группах наблюдалась патология головки ($20,58 \pm 0,80$ и $16,52 \pm 1,15$ % соответственно). Отметим также высокую частоту патологии шейки сперматозоида ($18,46 \pm 0,88$ и $15,43 \pm 1,13$ % соответственно). У мужчин с репродуктивными проблемами выше частота патологии хвостика сперматозоида ($11,73 \pm 0,53$ %) и сочетания патологических признаков спермиев ($11,15 \pm 0,94$ %). У здоровых мужчин эти показатели ниже ($9,57 \pm 0,70$ и $9,35 \pm 0,96$ % соответственно).

Одним из важных, но не учитываемых в лабораторной практике аспектов является оценка фенотипических характеристик, а также влияния эндогенных факторов (таких как проживание в экологически неблагоприятных условиях, употребление алкоголя, курение). Их нельзя оставить без внимания, так как они, как предполагается, оказывают непосредственное воздействие на сперматогенез.

Мы установили корреляцию между возрастом мужчин с репродуктивными проблемами и показателями спермограммы. После 35 лет у мужчин значительно ухудшается качество эякулята. Объем семенной жидкости уменьшается с 3 до 2 мл. Становится ниже

Морфофункциональные характеристики эякулята, $M \pm m$

Morphological and functional characteristics of the ejaculate, $M \pm m$

Показатель Characteristic	Мужчины с бесплодием в браке ($n = 77$) Males with infertility in marriage ($n = 77$)	Контрольная группа ($n = 30$) Control group ($n = 30$)
Объем, мл Volume, ml	$2,65 \pm 0,20$	$3,56 \pm 0,28$
Вязкость, см Viscosity, cm	$1,47 \pm 0,29$	$1,20 \pm 0,38$
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, million/ml	$30,61 \pm 3,82$	$81,43 \pm 8,70$
Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count, millions	$84,99 \pm 13,98$	$283,96 \pm 37,14$
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией, % Percentage of normal sperm, %	$38,08 \pm 1,96$	$49,13 \pm 2,59$
Доля сперматозоидов с патологической морфологией, % Percentage of sperm with pathological morphology, %	$61,92 \pm 1,96$	$50,87 \pm 2,59$
Доля сперматозоидов с патологией головки, % Percentage of sperm with pathology of the head, %	$20,58 \pm 0,80$	$16,52 \pm 1,15$
Доля сперматозоидов с патологией шейки, % Percentage of sperm with pathology of the neck, %	$18,46 \pm 0,88$	$15,43 \pm 1,13$
Доля сперматозоидов с патологией хвостика, % Percentage of sperm with pathology of the tail, %	$11,73 \pm 0,53$	$9,57 \pm 0,70$
Доля сперматозоидов с сочетанием патологических признаков, % Percentage of sperm with a combination of pathological characteristics, %	$11,15 \pm 0,94$	$9,35 \pm 0,96$
Доля сперматозоидов с прямолинейным движением, % Progressive motile sperm, %	$33,08 \pm 2,10$	$54,35 \pm 2,58$
Доля сперматозоидов с непрямолинейным движением, % Non-progressive motile sperm, %	$17,98 \pm 1,44$	$17,83 \pm 1,77$
Доля неподвижных сперматозоидов, % Percentage of immotile sperm, %	$48,94 \pm 2,07$	$27,83 \pm 2,35$
Количество лейкоцитов, млн/мл Leukocyte count, million/ml	$1,26 \pm 0,24$	$1,39 \pm 0,28$
Количество незрелых половых клеток, % Percentage of immature germ cells, %	$3,09 \pm 0,29$	$3,17 \pm 0,32$

и концентрация сперматозоидов — с 58 до 47 млн/мл (рис. 1).

По мере увеличения возраста мужчины уменьшается количество подвижных сперматозоидов: если до 30 лет оно равно 50 %, то с 30 до 35 лет и после 35 составляет менее 40 % (рис. 2).

Для процесса сперматогенеза большое значение имеет индекс массы тела (ИМТ). Наименьший объем эякулята был выявлен у мужчин с ИМТ от 30 до 35 (избыточный вес). Минимальных значений (2 мл) объем достигает у пациентов с ожирением (ИМТ 35 кг/м²). У пациентов с нормальным ИМТ средняя концентра-

ция сперматозоидов равна 50 млн/мл. Немного ниже (45 млн/мл) показатели мужчин с недостаточной массой тела (рис. 3).

У пациентов с ИМТ <35 кг/м² количество прогрессивно-подвижных сперматозоидов наибольшее — 45 %. Минимальные значения этого показателя (20 %) зарегистрированы у мужчин с ИМТ <20 кг/м². Наибольшее количество неподвижных сперматозоидов (55 %) мы наблюдали у пациентов с недостаточной массой тела (рис. 4).

Мы рассматривали влияние на фертильность профессии пациента. Все пациенты были разделены

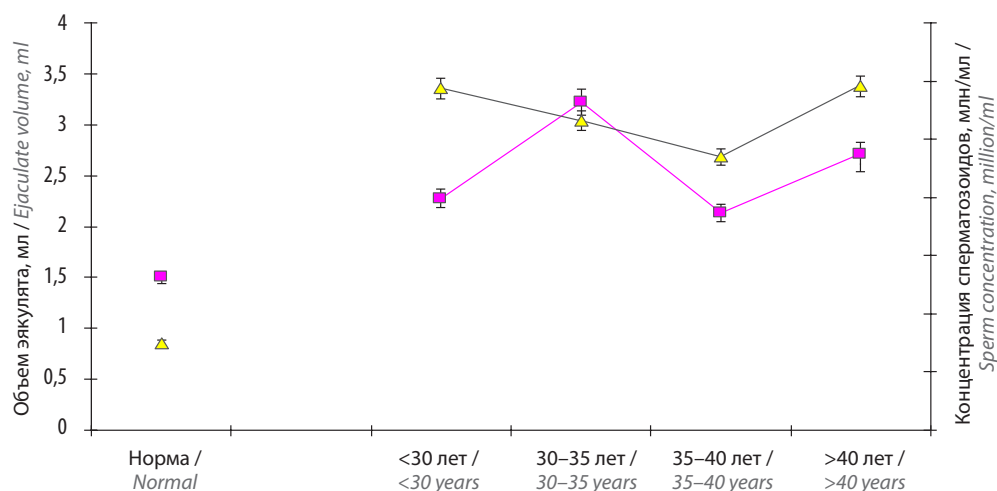


Рис. 1. Оценка влияния возраста мужчины на качество эякулята

Fig. 1. Evaluation of the effect of age on ejaculate quality

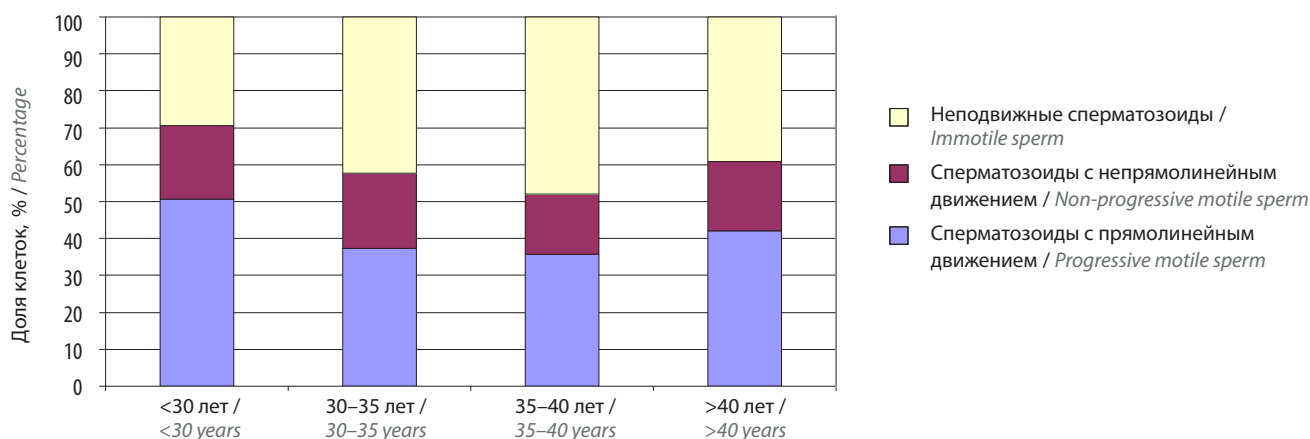


Рис. 2. Доля сперматозоидов различных категорий у мужчин разного возраста

Fig. 2. Percentage of sperm of different categories in men of different ages

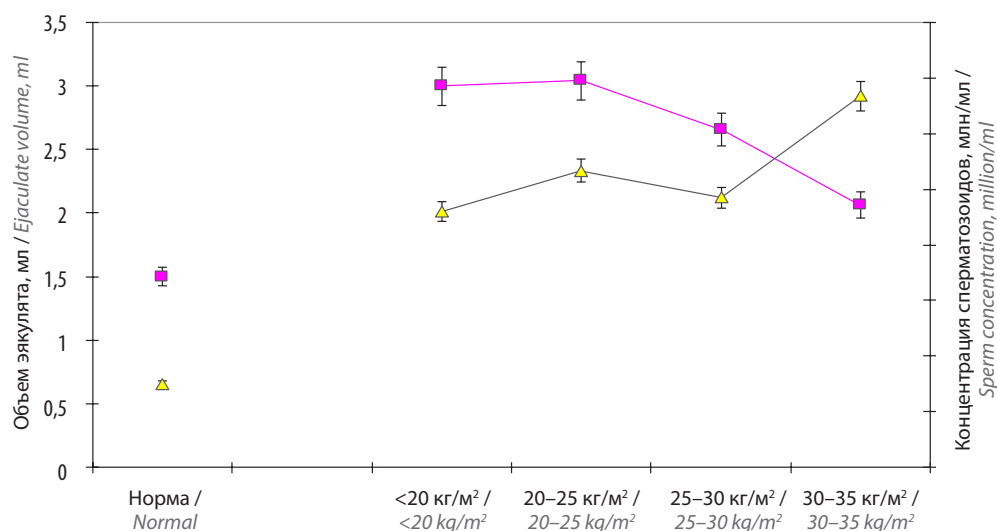


Рис. 3. Оценка влияния индекса массы тела на качество эякулята

Fig. 3. Evaluation of the effect of body mass index on ejaculate quality

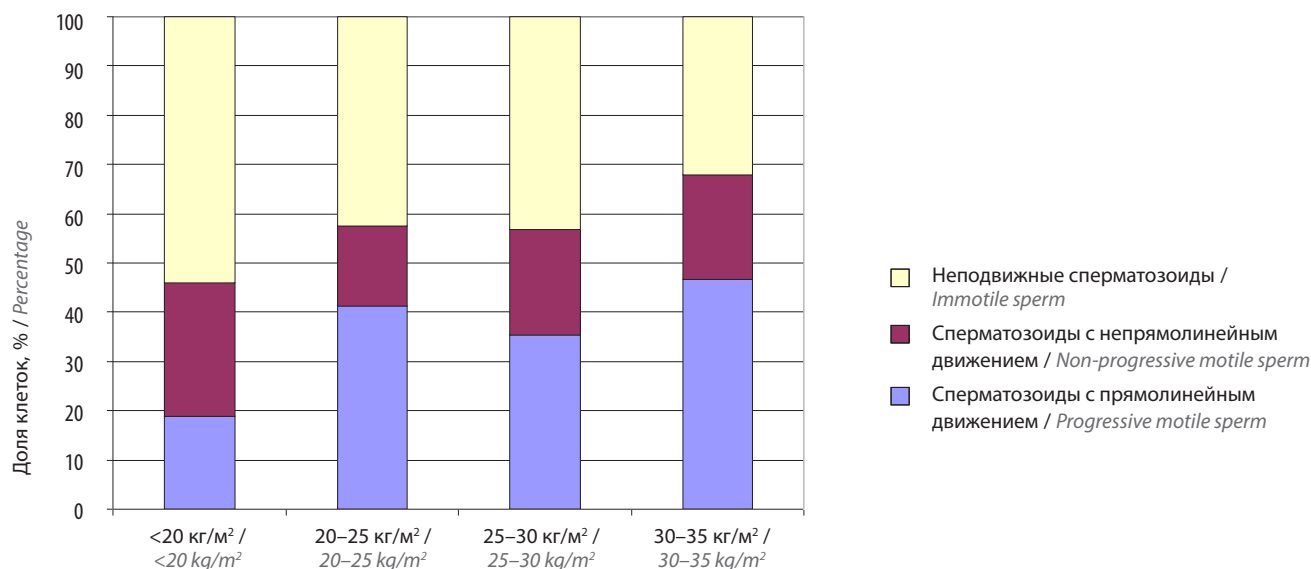


Рис. 4. Доля сперматозоидов различных категорий у мужчин разного возраста

Fig. 4. Percentage of sperm of different categories in men of different ages

на группы в соответствии с их профессиональным статусом:

- 1) безработный;
- 2) руководитель;
- 3) механик, инженер, прораб;
- 4) менеджер, банковский работник, юрист, офисный работник, преподаватель, студент;
- 5) водитель;
- 6) грузчик.

У мужчин 1–3-й групп преобладает умственная деятельность; можно ожидать высокого уровня стресса; физическая активность ограничена. В 4-й и 5-й группах преобладают физические нагрузки; 4-я группа также испытывает повышенный стресс и отличается сниженной двигательной активностью (сидячая работа).

Мужчины, занимающие руководящие должности, имеют наименьший объем эякулята (2 мл). Наибольший объем зарегистрирован у водителей и строителей (3 мл). И примерно одинаковые показатели наблюдались у офисных работников, юристов, менеджеров, преподавателей, студентов и грузчиков (2,7 мл). Концентрация сперматозоидов была наибольшей у мужчин, занимающих руководящие должности (64 млн/мл). Немного ниже (61 млн/мл) были значения у механиков, инженеров и прорабов. У строителей и водителей концентрация равна 48 млн/мл, у офисных работников, студентов и преподавателей, менеджеров и банковских работников — 46 млн/мл. Наименьшими были значения у грузчиков и безработных — 23 и 15 млн/мл соответственно (рис. 5).

Доля морфологически нормальных сперматозоидов также варьирует в зависимости от характера деятельности. У мужчин, занимающих руководящие должности, она была наибольшей (48 %). Наименьшее значение у грузчиков — 30 %. Небольшие различия

(от 36 до 48 %) зарегистрированы у офисных работников, студентов и преподавателей, что объясняется неоднородным характером группы (рис. 6).

Наибольшее количество подвижных сперматозоидов наблюдалось у мужчин, занимающих руководящие должности, а также у юристов, преподавателей, банковских и офисных работников. Наименьшим количеством прогрессивно подвижных сперматозоидов было у грузчиков (3,5 %). Доля неподвижных сперматозоидов также была наибольшей у грузчиков (60 %), а наименьшей — у мужчин, занимающих руководящие должности, а также юристов, преподавателей, банковских и офисных работников, что свидетельствует о высокой фертильности.

Мы рассмотрели основные показатели фертильности мужчин (объем эякулята, концентрацию сперматозоидов и количество морфологически нормальных сперматозоидов, а также прогрессивно-подвижных, непрогрессивно-подвижных и неподвижных и влияние на данные показатели вредных привычек. Для этого мужчин разделили на 3 группы: без вредных привычек (некурящие и не употребляющие алкоголь); с 1 вредной привычкой (курящие или употребляющие алкоголь); с 2 вредными привычками (курящие и употребляющие алкоголь). Данные группы различались качеством и количеством эякулята.

Наибольший объем эякулята зарегистрирован у мужчин без вредных привычек (3 мл) (рис. 7). Доля морфологически нормальных сперматозоидов у мужчин без вредных привычек была самой высокой, у пациентов с 1 вредной привычкой она была чуть ниже, у мужчин с 2 вредными привычками — наименьшей (различия с группой без вредных привычек статистически значимы).

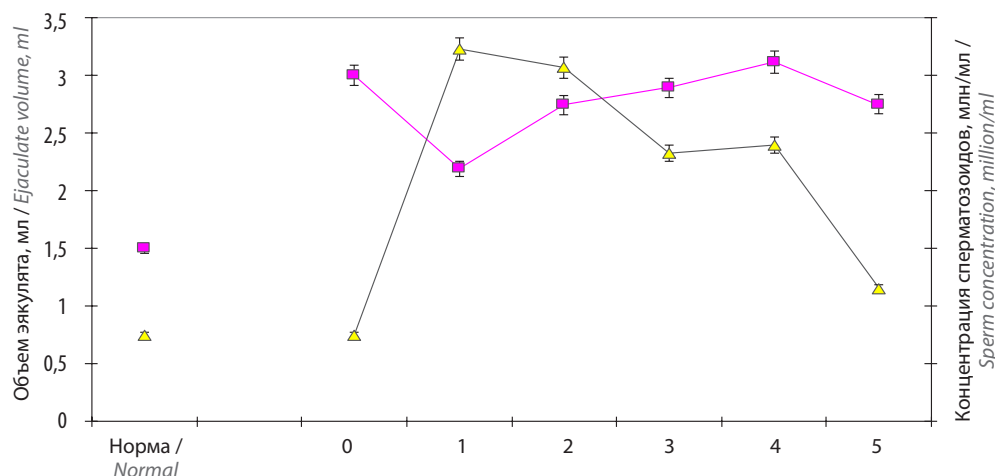


Рис. 5. Оценка влияния рода деятельности на качество эякулята. 0 — безработный; 1 — руководитель; 2 — механик, инженер, прораб; 3 — менеджер, банковский работник, юрист, офисный работник, преподаватель, студент; 4 — водитель; 5 — грузчик

Fig. 5. Evaluation of the effect of activity type on ejaculate quality. 0 — unemployed; 1 — high-level manager; 2 — mechanic, engineer, foreman; 3 — manager, bank manager, lawyer, office worker, teacher, student; 4 — driver; 5 — loader

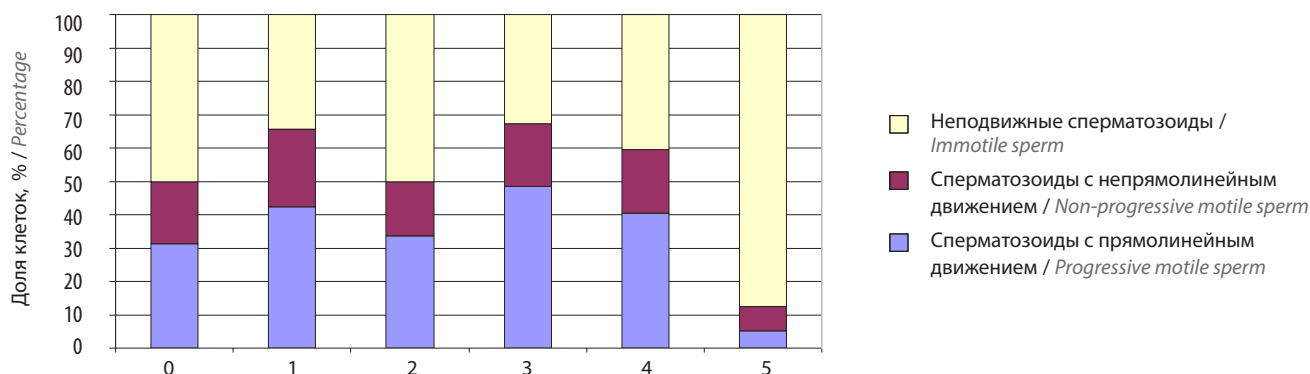


Рис. 6. Доля сперматозоидов различных категорий у мужчин различных профессий. 0 — безработный; 1 — руководитель; 2 — механик, инженер, прораб; 3 — менеджер, банковский работник, юрист, офисный работник, преподаватель, студент; 4 — водитель; 5 — грузчик

Fig. 6. Sperm counts in men with different professions. 0 — unemployed; 1 — high-level manager; 2 — mechanic, engineer, foreman; 3 — manager, bank manager, lawyer, office worker, teacher, student; 4 — driver; 5 — loader

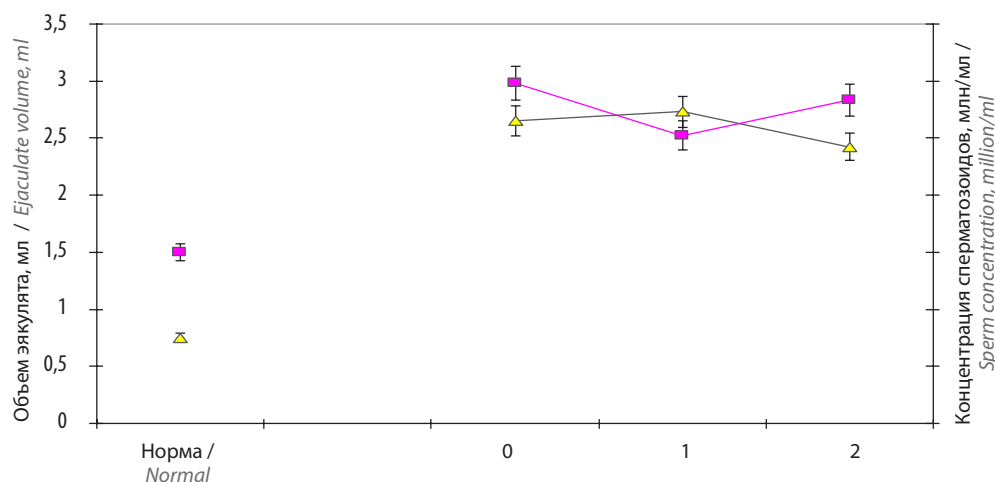


Рис. 7. Оценка влияния вредных привычек на качество эякулята. 0 — без вредных привычек (некурящие и не употребляющие алкоголь); 1 — с 1 вредной привычкой (курящие или употребляющие алкоголь); 2 — с 2 вредными привычками (курящие и употребляющие алкоголь)

Fig. 7. Evaluation of the effect of harmful habits on ejaculate quality. 0 — without bad habits (non-smokers and non-drinkers); 1 — with 1 bad habit (smokers or drinkers); 2 — with 2 bad habits (smokers and drinkers)

Заключение

Проведенный анализ позволил выявить определенные различия между пациентами в показателях спермы, связанные с физиологическим статусом, возрастом, ИМТ, характером трудовой деятельности и общей активностью, наличием вредных привычек.

Индекс массы тела и возраст влияют на качество эякулята. У мужчин с избыточной массой тела объем эякулята меньше нормы. Средние значения этого показателя наблюдаются у мужчин, страдающих ожирением, намного реже, чем у мужчин с нормальным ИМТ. После 35 лет у мужчин значительно ухудшается качество эякулята. Объем эякулята уменьшается с 3 до 2 мл, концентрация сперматозоидов — с 58 до 47 млн/мл.

В зависимости от характера деятельности (уровня стресса и физической нагрузки) изменяются пока-

затели спермы. По всем рассмотренным критериям у мужчин с высокой умственной нагрузкой (руководителей, менеджеров и банковских работников) зарегистрированы более высокие значения, чем у мужчин, занимающихся физическим трудом.

У мужчин без вредных привычек показатели спермограммы были в пределах нормы. В отличие от них, у курящих и употребляющих алкоголь пациентов выявлены качественные и количественные отклонения, способные отрицательно сказываться на их репродуктивной функции.

Таким образом, проведенное нами исследование подтверждает важность ведения здорового образа жизни, соблюдения здорового режима питания, необходимости умеренной физической нагрузки и адаптации к стрессам.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гуторова Н.В., Клещев М.А., Типисова Е.В., Осадчук Л.В. Влияние избыточной массы тела и ожирения на показатели спермограммы и уровень репродуктивных гормонов у мужского населения европейского севера России. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2014;157(1):108–11. [Guturova N.V., Kleshcheyov M.A., Osadchuk L.V., Tipisova E.V. Effects of overweight and obesity on the spermogram values and levels of reproductive hormones in the male population of the European north of Russia. Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2014;157(1):108–11. (In Russ.)].
2. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. Пер. с англ. Н.П. Макарова, научн. ред. Л.Ф. Курило. М.: Капитал Принт, 2012. 291 с. [WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. Transl. from English by N.P. Makarov, ed. by L.F. Kurilo. Moscow: Kapital Print, 2012. 291 p. (In Russ.)].
3. Michael I., Ojovan M.I., Loshchinin M.B. Heuristic paradoxes of S.P. Kapitza theoretical demography. European Researcher 2015;92(3):237–48.
4. Marin S., Ramos A.J., Cano-Sancho G., Sanchis V. Mycotoxins: occurrence, toxicology, and exposure assessment. Food Chem Toxicol 2013;60:218–37. DOI: 10.1016/j.fct.2013.07.047.
5. Reame V., Pytlowanciv E.Z., Ribeiro D.L. et al. Obesogenic environment by excess of dietary fats in different phases of development reduces spermatid efficiency of Wistar rats at adulthood: correlations with metabolic status. Biol Reprod 2014;91(6):111–3. DOI: 10.1095/biolreprod.114.121962.
6. Priya P.H., Girish B.P., Reddy P.S. Restraint stress exacerbates alcohol-induced reproductive toxicity in male rats. Alcohol 2014;48(8):781–6. DOI: 10.1016/j.alcohol.2014.07.014.
7. Skakkebaek N.E. A brief review of the link between environment and male reproductive health: lessons from studies of testicular germ cell cancer. Horm Res Paediatr 2016;86(4):240–6. DOI: 10.1159/000443400.
8. La Vignera S., Condorelli R.A., Balercia G. et al. Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. Asian J Androl 2013;15(2):221–5. DOI: 10.1038/aja.2012.118.
9. Hansen M.L., Thulstrup A.M., Bonde J.P. et al. Does last week's alcohol intake affect semen quality or reproductive hormones? A cross-sectional study among healthy young Danish men. Reprod Toxicol 2012;34(6):457–62. DOI: 10.1016/j.reprotox.2012.06.004.
10. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Курашова Н.А., Баирова Т.А. Причины и факторы риска мужской infertility. Вестник Российской академии медицинских наук 2015;70(5):579–84. [Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Kurashova N.A., Bairova T.A. Causes and factors of male infertility. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences 2015;70(5):579–84. (In Russ.)]. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn.v70.i5.1445>.
11. Pärn T., Ruiz R.G., Kallak T.K. et al. Physical activity, fatness, educational level and snuff consumption as determinants of semen quality: findings of the ActiART study. Reprod Biomed Online 2015;31(9):108–19. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.03.004.

Вклад авторов

Ю.В. Первова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Т.В. Старикова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.
Authors' contributions

Yu.V. Pervova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;
T.V. Starikova: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID автора / ORCID of author

Т.В. Старикова / T.V. Starikova: <https://orcid.org/0000-0002-3811-3807>



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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медицинского университета «Реавиз». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Medical University “Reaviz”. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Возможности энтомологических лекарств в симптоматической и патогенетической терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического абактериального простатита

З.А. Кадыров, В.С. Степанов, М.В. Фаниев

Кафедра эндоскопической урологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Зиератшо Абдуллоевич Кадыров zieratsho@yandex.ru

Обзор посвящен анализу результатов клинко-экспериментальных исследований, раскрывающих основные механизмы действия и клинические эффекты энтомологических препаратов, в частности «Аденопросина», при симптомах со стороны нижних мочевых путей, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хроническом абактериальном простатите. Данные эффекты заключаются в уменьшении размера предстательной железы вследствие индуцирования апоптоза ее клеток, в блокировании образования колоний клеток путем снижения потенциала их роста. Кроме того, «Аденопросин» оказывает антиоксидантное действие благодаря уменьшению количества внутриклеточного пероксида водорода и противовоспалительное действие в результате ингибирования продукции интерлейкинов 6 и 8, а также фактора роста эндотелия сосудов и ингибирования апоптоза в воспалительной среде (клеточная протекция).

Ключевые слова: энтомологические препараты, хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, «Аденопросин», окислительный стресс, апоптоз

Для цитирования: Кадыров З.А., Степанов В.С., Фаниев М.В. Возможности энтомологических лекарств в симптоматической и патогенетической терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического абактериального простатита. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):69–74.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-69-74



Possibilities of entomological drugs in the symptomatic and pathogenetic therapy of benign prostatic hyperplasia and chronic abacterial prostatitis

Z.A. Kadyrov, V.S. Stepanov, M.V. Faniev

Department of Endoscopic Urology, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute of the RUDN University;
6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

The review article is devoted to the analysis of clinical and experimental studies on the main mechanisms of action and clinical effects of entomological drugs, in particular, the presence of “Adenoprosin” in lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and chronic abacterial prostatitis, which are expressed in reducing the size of the prostate by inducing apoptosis of its cells, blocking the formation of colonies by inhibiting the growth potential of cells, antioxidant action by reducing the amount of intracellular hydrogen peroxide, anti-inflammatory effect by inhibiting interleukins 6 and 8, as well as vascular endothelial growth factor and inhibition of apoptosis in the inflammatory environment (cellular protection).

Key words: entomological preparations, chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, “Adenoprosin”, oxidative stress, apoptosis

For citation: Kadyrov Z.A., Stepanov V.S., Faniev M.V. Possibilities of entomological drugs in the symptomatic and pathogenetic therapy of benign prostatic hyperplasia and chronic abacterial prostatitis. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2020;21(3):69–74. (In Russ.).

Введение

Хронический простатит (ХП) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — широко распространенные заболевания мужчин среднего и пожилого возраста [1, 2]. С возрастом распространенность ДГПЖ растет: среди мужчин 40–49 лет она составляет 4,8 %, 60–69 лет — 29,1 %, старше 80 лет — 38,4 % [3]. Жалобы на симптомы простатита предъявляют 11,5 % всех мужчин в возрасте моложе 50 лет и 8,5 % мужчин в возрасте 50 лет и старше [4]. По статистическим данным, в России в общей структуре заболеваемости патологиями мочеполовой системы на долю заболеваний предстательной железы (ПЖ) приходится 27 % [5]. Анализ данных научной литературы показывает, что простатит и ДГПЖ встречаются у 10–15 % взрослых мужчин, т. е. их частота в разных возрастных группах колеблется в диапазоне от 500 до 700 случаев на 100 тыс. человек [6].

Учитывая широкую распространенность вышеуказанных заболеваний, а также сопряженные с ними потерю трудоспособности и снижение качества жизни мужчин, небезосновательно можно утверждать, что ДГПЖ и ХП имеют важное социальное и экономическое значение и остаются предметом острых споров [1, 2, 7].

Особую проблему представляет собой хронический абактериальный простатит (ХАП), который встречается в 8 раз чаще, чем бактериальный, и составляет около 80–90 % всех случаев заболевания [1, 8]. Известные причины ХП (местная воспалительная среда и секреция медиаторов воспаления) могут вызвать аутоиммунное хроническое воспаление, окислительный стресс и нарушение микроциркуляции в ПЖ вследствие застойных явлений в мочеполовом венозном сплетении [2, 9, 10]. Длительно текущий ХП у ряда больных приводит к склерозу ткани ПЖ, что существенно затрудняет лечение заболевания, так как ухудшается проникновение лекарств в ПЖ [11].

Многие механизмы развития ХП, ассоциированного с синдромом хронической тазовой боли, связывают с воспалительным процессом в ПЖ, в то время как важнейшее значение в патогенезе гиперплазии ПЖ принадлежит половым гормонам — андрогенам и эстрогенам, а кроме того, так называемым тканевым факторам роста. В научной литературе активно обсуждается роль воспалительного процесса в развитии ДГПЖ, и, по мнению некоторых авторов, активация хронического воспалительного ответа играет большую роль в патогенезе и прогрессировании ДГПЖ [12–15].

Доказательства влияния воспалительного процесса на развитие ДГПЖ получены В. Fibbi и соавт., которые выявили повышенное содержание медиатора воспаления интерлейкина 8 у пациентов с ДГПЖ. Высокий уровень интерлейкина 8, по мнению авторов, может иметь прямую взаимосвязь с хроническим воспалением ПЖ и пролиферацией стромальных клеток,

что согласуется с его выраженной секрецией, индуцируемой в стромальных клетках аденомы ПЖ и повышающей экспрессию рецепторов витамина D [16]. В другом исследовании установлено повышенное содержание цитокинов и хемокинов, особенно интерлейкина 8, в сыворотке крови пациентов с ДГПЖ и ХП [17]. Эти результаты соотносятся и с данными Y. Bostanci и соавт., которые считают одной из причин развития ДГПЖ иммунную воспалительную реакцию. Активность Т-клеток и связанная с ней аутоиммунная реакция индуцируют пролиферацию эпителиальных и стромальных клеток [18].

Таким образом, в исследованиях последних лет доказано, что хроническое воспаление ПЖ играет решающую роль в патогенезе и прогрессировании ДГПЖ. Наличие сопутствующего ХП усугубляет клиническое течение ДГПЖ, поскольку воспаление является постоянным компонентом стромальных изменений в ПЖ, что ухудшает как ирритативную, так и обструктивную симптоматику ДГПЖ, а также ухудшает качество жизни пациентов. В этой связи появилась новая потенциальная медикаментозная терапия симптомов со стороны нижних мочевых путей (СНМП), возникающих вследствие ДГПЖ [19].

Согласно национальным и международным клиническим протоколам лечение СНМП при ДГПЖ и ХП должно быть комплексным с применением антимикробных, противовоспалительных, антиоксидантных, фитотерапевтических препаратов, блокаторов α -рецепторов и других средств в зависимости от конкретной ситуации. Если лечение ХАП/СНМП продолжается более 28 дней, то лечение ДГПЖ во многих случаях — пожизненно. В то же время длительное применение некоторых фармакологических препаратов может вызвать ряд побочных эффектов: α_1 -адреноблокаторы — гипотензию или ретроградную эякуляцию, ингибиторы 5 α -редуктазы — исчезновение либидо или эректильную дисфункцию, нестероидные противовоспалительные препараты — диспепсию, пептические язвы, повышение риска сердечно-сосудистых осложнений и т. д. [7, 19–24].

В связи с этим не прекращается поиск и разработка новых эффективных и более безопасных средств для лечения СНМП. Одним из новых и многообещающих направлений поиска активных веществ и фармацевтических субстанций для лечения СНМП является энтомологическая фармакология — одна из отраслей энтомологической медицины. На протяжении многих лет применяются такие вещества, как пчелиный яд, прополис, муравьиная кислота, обладающая противовоспалительными и болеутоляющими свойствами и ставшая основой для препаратов, применяемых в лечении конъюнктивитов и кератитов. Кантаридин, получаемый из половых желез жука-нарывника, сегодня активно используется в дерматологии [20]. Успешными оказались исследования, направленные на получение чистых веществ из биомассы

насекомых, и оценку их фармакологических свойств. Подтверждено наличие различных терпеноидов, углеводов, органических спиртов, сапонинов, полифенольных гликозидов, хинонов и цианогенных веществ, алкалоидов, липидов, гормонов в теле взрослых насекомых и личинок, коконах, яйцах и различных секретах желез насекомых. Эти вещества обладают различным действием, в том числе антибактериальным, иммунокорректирующим, противовоспалительным, антиоксидантным [20].

Лекарственные средства или продукты, полученные из насекомых, характеризуются минимальными побочными реакциями или их полным отсутствием. В случае энтомологических препаратов, обладающих противомикробным действием, практически не наблюдается такое явление, как устойчивость патогенов к их воздействию [20, 21].

В урологии для лечения СНМП/ДГПЖ и ХАП используют «Аденопросин» — оригинальный лекарственный препарат в форме суппозитория [19–21]. Основой для изготовления препарата служит биомасса личинок непарного шелкопряда, из которой при экстремально низких температурах с помощью новейших биотехнологий получают комплекс активных соединений лекарственного средства.

Шелковичные черви и представители соседних семейств синтезируют особое вещество, которое помогает личинкам при их превращении растворять коконы. Кроме того, некоторые шелкопряды, например *Lymantria dispar*, обладают повышенной устойчивостью к болезням, демонстрируют более высокий уровень резистентности в отношении продуктов деструкции, инсектицидов. Яичные массы и личинки непарного шелкопряда хорошо защищены от хищников и паразитов, холода и влаги. Биомасса с комплексом липопротеидов, полученная из личинок насекомых вида *Lymantria dispar*, оказывала противовоспалительное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие [19, 21].

С целью изучения лечебных эффектов вышеуказанного препарата, выпускаемого в виде ректальных суппозитория, был проведен эксперимент на 100 белых крысах-самцах линии Вистар с начальной массой $200,0 \pm 2,1$ г, у которых был смоделирован асептический простатит. Моделирование острого и хронического асептического воспаления ПЖ было выполнено путем интраоперационной перевязки артерии ПЖ шелковой лигатурой. В 1-ю контрольную группу вошли 10 интактных крыс, во 2-ю контрольную группу — 10 крыс с острым асептическим простатитом, получавших плацебо [21]. В ходе исследования оценивалось влияние «Аденопросина» на состояние крыс с экспериментальным абактериальным хроническим и острым простатитом. Противовоспалительное действие оценивали по изменению количественных показателей острого воспаления: поверхности эпителиальных клеток в стромальной части ПЖ,

поверхности сосудов и уровня васкуляризации, количества ацинусов со слущенным эпителием, размещенных на 100 последовательных краевых срезах [21].

При морфологическом исследовании модели асептического острого простатита наблюдалось снижение выраженности отека стромы и сосудистого застоя. У животных 2-й контрольной группы, не подвергавшихся органотропному лечению, наблюдалось значительное уменьшение поверхности эпителиальных клеток ($8,3 \pm 0,9$), уменьшение поверхности кровеносных сосудов ($1,2 \pm 0,2$) и повышение уровня десквамации эпителия ($15,0 \pm 1,2$), а у крыс, получавших вышеуказанные препараты, эти показатели были значительно ближе к показателям 1-й (здоровой) контрольной группы (поверхность эпителиальных клеток — соответственно $16,0 \pm 1,2$; $17,0 \pm 0,9$ и $20,8 \pm 1,2$ (2-я контрольная группа); количество кровеносных сосудов — $0,50 \pm 0,05$; $0,50 \pm 0,06$ и $0,30 \pm 0,04$; уровень десквамации эпителия — $9,4 \pm 0,7$; $8,5 \pm 0,6$ и $3,20 \pm 0,09$) [21].

Что касается экспериментальной модели ХАП, гистологическое исследование на 45-е сутки у крыс, получавших плацебо, показало наличие интерстициального отека, сосудистого застоя с пролиферацией соединительной ткани, повышенного содержания фибробластов и воспалительной лимфоцитарной инфильтрации. Секреторный эпителий был атрофирован, а секреция при терминальном уровне отсутствовала. Отмечалось наличие сегментарной десквамации эпителия и явной дилатации терминальных отделов протоков желез вследствие накопления экссудативной жидкости [21].

У крыс, получавших «Аденопросин», наблюдалось уменьшение интерстициального отека и сосудистого застоя в ПЖ. Макроскопический вид паренхимы ПЖ был близок к обычному, секреторные клетки ацинусов и активная секреция присутствовали в эпителии терминальных отделов. Лишь в нескольких участках отмечены остаточные признаки хронического воспаления в виде стромального лимфоцитарного инфильтрата. Противовоспалительное действие препарата морфологически выражалось в изменении поверхности эпителиальных клеток в терминальных отделах: уменьшении поверхности сосудистого застоя и количества ацинусов со слущенным эпителием. Признаков увеличения количества коллагеновых волокон в ткани ПЖ не наблюдалось [21].

Таким образом, «Аденопросин» значительно уменьшал выраженность признаков воспаления у крыс с моделируемым ХАП, а у крыс без лечения выявлены атрофия секреторного эпителия, интерстициальный отек и сосудистый застой. Под действием органотропного лечения происходило значительное уменьшение отека, а остаточные признаки воспаления присутствовали только на определенных участках [19, 21].

В другом экспериментальном исследовании *in vitro* L. Olariu и соавт. (2017) для оценки действия

«Аденопросина» использовали 2 клеточные линии: PWR-1E — эпителиальные клетки ПЖ, происходящие из гиперпластической ткани (клетки образуют колонии в мягком агаре), и DU145 — раковые клетки эпителия ПЖ. Оценивали влияние на следующие показатели:

- уровень окислительного стресса (одновременное внутриклеточное содержание супероксидного аниона и перекиси водорода);
- концентрацию внеклеточных провоспалительных цитокинов;
- активность проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов;
- клеточную динамику, секвенирование клеточного цикла;
- апоптоз клеток (двойная маркировка с помощью аннексина V, который специфически связывается с фосфатидилсерином на поверхности наружной мембраны — признаком раннего апоптоза, и пропидиума йодида, который проникает в мембраны и связывается с ДНК поздних апоптозных клеток);
- способность к пролиферации и образованию колоний клеток в мягком агаре в присутствии лекарственного средства [25].

Установлено, что препарат подавлял окислительный стресс, уменьшая уровень внутриклеточного пероксида водорода в клетках PWR-1E (20830 ед. против 27728 ед.) [25].

Кроме того, на фоне лечения было зафиксировано противовоспалительное действие препарата, которое выражалось в значительном снижении концентрации внеклеточных провоспалительных интерлейкинов 6 и 8. Уровень интерлейкина 6 на фоне лечения «Аденопросином» составил 1124,95 нг/мл, на фоне лечения дексаметазоном — 740,04 нг/мл, в контрольной группе — 3964,19 нг/мл, а уровень интерлейкина 8 — 24208,67; 3488,38 и 231199,26 нг/мл соответственно. «Аденопросин» оказывал антиангиогенное действие, ингибируя активность фактора роста эндотелия сосудов в клетках DU145. При этом его противовоспалительный эффект был даже выше, чем у метотрексата в концентрации 3,3 мкмоль, и сопоставим с таковым у дексаметазона в концентрации 200 нг/мл [25].

При наличии воспалительного процесса в ПЖ под действием «Аденопросина» минимизирован апоптоз эпителиальных клеток ПЖ. Таким образом препарат защищал их от гибели: количество жизнеспособных клеток при его применении было выше (88,5 %), чем при применении метотрексата (3,3 мкмоль) — 73,5 %, дутастерида (10 мкмоль) — 84,2 %, в группе контроля (81,9 %). Однако при отсутствии воспалительного процесса результат был противоположным: препарат значимо индуцировал апоптоз. Количество клеток в раннем и позднем апоптозе было выше (7,53 и 14,22 %), чем в группе контроля (4,92 и 10,56 %) [25].

Антипролиферативное действие препарата было более выраженным, чем в контрольной группе и в группе метотрексата. Так, на фоне применения биопрепарата образование колоний клеток гиперпластической ткани ПЖ уменьшилось на 95,56 % — 190 колоний против 1300 на фоне применения метотрексата [25].

Экспериментальное исследование подтвердило эффективность «Аденопросина» и в отношении клеточной линии DU145. Продemonстрировано его антиангиогенное действие, угнетение активности фактора роста эндотелия сосудов в раковых клетках эпителия ПЖ. Препарат уверенно подавлял синтез ДНК и вступление в митоз клеток DU145 (по сравнению с группой контроля), а количество жизнеспособных раковых клеток было меньше (78,95 %), клеток в раннем и позднем апоптозе — больше (2,50 и 15,85 %), чем в группе контроля (94,53; 1,38 и 3,77 % соответственно) и в группе метотрексата (88,90; 1,97 и 8,05 % соответственно). По мнению авторов, данный эффект требует более детального изучения как в эксперименте, так и в доклинических и клинических исследованиях [25].

Таким образом, в экспериментальных исследованиях выявлены основные механизмы действия и эффекты «Аденопросина» при ДГПЖ и ХП: уменьшение размера ПЖ путем индуцирования апоптоза ее клеток, блокирование образования колоний путем ингибирования потенциала роста клеток, антиоксидантное действие за счет уменьшения количества внутриклеточного пероксида водорода, противовоспалительный эффект за счет ингибирования активности интерлейкинов 6 и 8, а также фактора роста эндотелия сосудов, ингибирование апоптоза в воспалительной среде (клеточная протекция) [25].

Первые результаты клинических испытаний нового подхода к терапии ДГПЖ/СНМП были представлены в 2011 г. на урологическом конгрессе в Берлине [26]. V. Ghicavii и соавт. обследовали 127 пациентов с ДГПЖ, которые были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 85 пациентов, которые получали «Аденопросин» в виде ректальных свечей 1 раз в сутки в течение 5 мес, во 2-ю группу — 42 пациента, которые получали плацебо. Проводилось комплексное обследование, в том числе пальцевое ректальное исследование, определение объема ПЖ, урофлоуметрия, оценка выраженности симптомов болезней предстательной железы показателей (International Prostate Symptom Score), качества жизни и уровня простатического специфического антигена. Выраженность симптомов ДГПЖ уменьшилась уже в первые недели лечения. После лечения в 1-й группе она снизилась на 33 % (с 16,80 ± 3,98 до 11,20 ± 2,24 балла), во 2-й группе — на 7,6 % (с 18,20 ± 3,70 до 16,80 ± 3,20 балла), наблюдалось улучшение качества жизни соответственно на 3,4 % (с 3,68 до 2,40) и 3,2 % (с 3,20 до 3,10). Кроме того, в 1-й группе скорость потока мочи увеличилась на 4,6 мл/с (на 33,3 %),

а во 2-й группе уменьшилась на 1,3 мл/с (12,2 %), объем остаточной мочи соответственно уменьшился на 12,2 мл (у 22,7 %) и увеличился на 2,3 мл (4,7 %). Уровень сывороточного простатического специфического антигена не изменялся во время лечения [26]. Авторы, обобщая свой опыт лечения, пришли к выводу, что вышеуказанный препарат при ДГПЖ способен индуцировать уменьшение объема ПЖ, быстро снижать выраженность общих симптомов и уродинамические параметры, не влияя на уровень сывороточного простатического специфического антигена и не вызывая побочных эффектов [26].

В исследовании I. Dumbrăveanu и соавт. оценена эффективность Аденопросина в комплексном лечении 60 пациентов (по 30 пациентов в основной и контрольной группах) с ХП и эректильной дисфункцией, которые получали препарат ректально в течение 30 дней [25]. Установлено, что применение препарата способствовало значительному снижению оценки по шкале симптомов ХП, разработанной Национальными институтами здравоохранения США – с 19,1 до 8,2 (в контрольной группе с 19,6 до 11,4). Скорость роста международного индекса эректильной функции была более выраженной (с 14,9 до 20,9), чем в контрольной группе (с 15,1 до 18,7) ($p < 0,05$). У пациентов с легкой эректильной дисфункцией международный индекс эректильной функции вырос в среднем на 12 %, в то время как у пациентов с тяжелой эректильной дисфункцией – более чем на 50 %. Кроме того, анальгезирующий эффект был более выраженным у пациентов, получавших «Аденопросин» (с 11,76 до 3,76 балла), чем у пациентов контрольной группы (с 11,93 до 5,93 балла) [27]. Улучшение состояния пациентов

с эректильной дисфункцией авторы связывают с тем, что воспалительные цитокины, особенно интерлейкин-1 β , уровень которых повышен у пациентов с хроническим бактериальным простатитом, могут преодолевать гематоэнцефалический барьер, способствуя развитию тревожности и депрессии. Возникновение эректильной дисфункции у пациента с ХП связано с сосудистыми изменениями, обусловленными продукцией провоспалительных цитокинов. Они действуют на эндотелий сосудов и на центральную нервную систему, вызывая тревогу, которая благодаря симпатическому эффекту поддерживает спастичность гладких мышц [28, 29].

I. Dumbrăveanu и соавт. заключают, что применение энтомологического препарата в форме ректальных суппозиторий в комплексном лечении ХП приводит к значительному улучшению эректильной функции и, в некоторых случаях, к ее полной нормализации. Эффективность препарата выше у пациентов с более выраженными проявлениями ХП и эректильной дисфункции [27].

Аналогичные положительные результаты были получены в других клинических исследованиях энтомологического препарата, которые подтвердили его эффективность и безопасность в лечении пациентов с ДГПЖ и/или ХП [30, 31].

Заключение

Данные целого ряда исследований доказывают наличие антиоксидантных, противовоспалительных, антипролиферативных свойств «Аденопросина», который оказывает симптоматическое и патогенетическое действие при лечении СНМП на фоне ДГПЖ и ХАП без неблагоприятных побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сивков А.В. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: персональный взгляд. Урология сегодня 2010;3:7. [Sivkov A.V. Benign prostatic hyperplasia: a personal view. Urologiya segodnya = Urology Today 2010;3:7. (In Russ.)].
2. Motrich R.D., Salazar F.C., Bresler M.L. et al. Implications of prostate inflammation on male fertility. Andrologia 2018;50(11): e13093. DOI: 10.1111/and.13093.
3. Lee S.W.H., Chan E.M., Lai Y.K. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2017;7(1):7984.
4. Murphy A.B., Macejko A., Taylor A., Nadler R.B. Chronic prostatitis: management strategies. Drugs 2009;69(1):71–84. DOI: 10.1038/s41598-017-06628-8.
5. Здравоохранение в России 2019: стат. сб. М.: Росстат, 2019. 170 с. Доступно по: <http://www.gks.ru>. [Health care in Russia 2019: stat. com. Moscow: Rosstat, 2019. 170 p. (In Russ.)].
6. Аполихин О.И., Комарова В.А., Никушина А.А., Сивков А.В. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008–2017 гг. Экспериментальная и клиническая урология 2019;2:4–13. [Apolikhin O.I., Komarova V.A., Nikushina A.A., Sivkov A.V. Prostate diseases in the Russian Federation: statistical data 2008–2017. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2019;2:4–13. (In Russ.)]. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12.
7. De la Rosette J., Alivizatos G., Madersbacher S. et al. European Association of Urology Guidelines on benign prostatic hyperplasia.
8. Винник Ю.Ю. Современное представление о лечении хронического небактериального простатита с воспалительным компонентом. Андрология и генитальная хирургия 2015;16(4): 27–34. [Vinnik Y.Y. The current understanding of the treatment chronic non-bacterial prostatitis with inflammatory component. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2015;16(4):27–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-16-4-27-34.

9. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И. Простатит. М.: Гэотар-Медиа, 2010. 256 с. [Kulchavenya E.V., Neymark A.I. Prostatitis. Moscow: Geotar-Media, 2010. 256 p. (In Russ.).]
10. Коган М.И., Белоусов И.И., Болоцков А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите. Урология 2011;3:22–8. [Kogan M.I., Belousov I.I., Bolotskov A.S. Arterial blood flow in the prostate in chronic pelvic pain syndrome/chronic prostatitis. Urologiya = Urology 2011;3:22–8. (In Russ.).]
11. Шангичев А.В. Диагностика и лечение воспалительной формы хронического абактериального простатита. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2011. 24 с. [Shagichev A.V. Diagnostics and treatment of the inflammatory form of chronic abacterial prostatitis. Abstract of the dis. ... doctor of med. sciences. Saint Petersburg, 2011. 24 p. (In Russ.).]
12. Pawlicki B., Zieliński H., Dabrowski M. [Role of apoptosis and chronic prostatitis in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia (In Polish)]. Pol Merkuriusz Lekarski 2004;17(100):307–10.
13. Ficarra V., Rossanese M., Zazzara M. et al. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. Curr Urol Rep 2014;15(12):463. DOI: 10.1007/s11934-014-0463-9.
14. Gandaglia G., Briganti A., Gontero P. et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). BJU Int 2013;112(4):432–41. DOI: 10.1111/bju.12118.
15. Gandaglia G., Zaffuto E., Fossati N. et al. The role of prostatic inflammation in the development and progression of benign and malignant diseases. Curr Opin Urol 2017;27(2):99–106. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000369.
16. Fibbi B., Penna G., Morelli A. et al. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. Int J Androl 2010;33(3):475–88. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2009.00972.x.
17. Penna G., Mondaini N., Amuchastegui S. et al. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2007;51(2):524–33. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.07.016.
18. Bostanci Y., Kazzazi A., Momtahan S. et al. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. Curr Opin Urol 2013;23(1):5–10. DOI: 10.1097/MOU.0b013e32835abd4a.
19. Dumbrăveanu I., Chiuhrii C., Cornea N. et al. Adenoprosin in the treatment of prostate diseases. Arta Medica 2015;57(4):101–4.
20. Новые возможности терапии заболеваний предстательной железы. Вестник Российского общества урологов. 2019;(2). Доступно по: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Novye-vozmozhnosti-terapii-zabolevaniipredstatelnoi-jelezy.html>. [New opportunities for the treatment of prostate diseases. Vestnik Rossiyskogo obshchestva urologov = Bulletin of the Russian Society of Urologists. 2019;(2). Available at: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Novye-vozmozhnosti-terapii-zabolevaniipredstatelnoi-jelezy.html>. (In Russ.).]
21. Dumbrăveanu I., Ciuhrii C., Tanase A. Anti-inflammatory activity of adenosopine with abacterial prostatitis. Moldovan Medical Journal 2017;60(4):4–10.
22. Franco J.V.A., Tirapegui F.I., Turk T. et al. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (Protocol). Cochrane Database Syst Rev 2017;2:CD012552. DOI: 10.1002/14651858.CD012552.
23. Magistro G., Wagehlehner F.M., Grabe M. et al. Contemporary management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Eur Urol 2016;69(2):286–97. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.061.
24. Nickel J.C. Prostatitis. CUA Guidelines. Can Urol Assoc J 2011;5(5):306–15.
25. Olariu L., Dumitriu B., Ciuhrii V. et al. Entomological complex with pro-apoptotic and antiproliferative effect on prostatic sell. Available at: www.aosr.ro/wp-content/uploads/2015/04/AOSR-Program-C899i-rezumat-SSES-TM-2017.pdf.
26. Ghicavii V., Tanase A., Ceban E. et al. New direction in the treatment of benign prostate hyperplasia using Adenoprosin: biologically active entomological medicine. Urology 2011;78(3):S96.
27. Dumbrăveanu I., Banov P., Arian I., Tănase A. The use of entomological drugs in complex treatment of patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction. MJHS 2017;4:31–43.
28. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. BJU Int 2006;97 Suppl 2:23–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06102.x.
29. Hu C., Yang H., Zhao Y. et al. The role of inflammatory cytokines and ERK1/2 signaling in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with related mental health disorders. Sci Rep 2016;6:28608. DOI: 10.1038/srep28608.
30. Бугаев Е.А., Тулаев Б.Б. Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы и воспалительных процессов простаты. Вестник хирургии Казахстана 2013;1:61–4. [Bugaev E.A., Tulaev B.B. Treatment of benign prostatic hyperplasia and inflammatory processes of the prostate. Vestnik khirurgii Kazakhstana = Bulletin of Surgery of Kazakhstan 2013;1:61–4. (In Russ.).]
31. Шалекенов Б.У., Гилязов А.Х., Боргспаев Д.А., Аль Тальбани Х.И. Применение Аденопросина 250 мг (суппозитории) в комплексном лечении хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Вестник хирургии Казахстана 2012;1:72–4. [Shalekenov B.U., Gilyazov A.H., Boguspaev D.A., al Talbani H.I. Application of Adenoprosin 250 mg (suppositories) in the complex treatment of chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia. Vestnik khirurgii Kazakhstana = Bulletin of Surgery of Kazakhstan 2012;1:72–4. (In Russ.).]

Вклад авторов

З.А. Кадыров, В.С. Степанов, М.В. Фаниев: обзор научных публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи.
Authors' contributions

Z.A. Kadyrov, V.S. Stepanov, M.V. Faniev: reviewing of publications on the article's theme, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.А. Кадыров / Z.A. Kadyrov: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

М.В. Фаниев / M.V. Faniev: <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>

В.С. Степанов / V.S. Stepanov: <https://orcid.org/0000-0003-0525-3026>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 12.08.2020. Принята к публикации: 20.09.2020.

Article submitted: 12.08.2020. Accepted for publication: 20.09.2020.

Оксид азота (NO): физиология и метаболизм (лекция)

Н. П. Гончаров

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

Контакты: Николай Петрович Гончаров goncharov.nicolay@endocrincentr.ru

Оксид азота как химическая субстанция является газом. NO — одна из важнейших биологических молекул в организме млекопитающих, передающая сигнал бесконтактно и рассматриваемая как универсальный трансмиттер в развитии физиологических и патологических состояний, который занимает ключевое место в обеспечении всех жизненных функций организма, включая функции сердечно-сосудистой, центральной и периферической нервной, иммунной систем. Его содержание в организме определяется возрастом и постепенно снижается к 70 годам. Падение уровня NO — предиктор формирования патологии сердечно-сосудистой системы, эндотелиальной дисфункции и ряда других нарушений. Он обладает также нейромодулирующей активностью, регулирует синтез и секрецию гормонов.

Ключевые слова: оксид азота, NO, функции, предиктор

Для цитирования: Гончаров Н. П. Оксид азота (NO): физиология и метаболизм (лекция). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):75–79.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-75-79



Nitric oxide (NO): physiology and metabolism (lecture)

N. P. Goncharov

National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dm. Ulyanova St., Moscow 117036, Russia

The chemical compound nitric oxide is a gas with chemical formula NO. It is one of the important signaling molecules, in the body of mammals including humans, one of the few gaseous signaling molecules known. The NO molecule is a free radical, which is relevant to understanding its high reactivity. It reacts with the oxygen in air to form nitrogen dioxide. NO plays a key role in the regulation of numerous vital biological functions: immunology, cardiovascular system, peripheral nervous system, cell proliferation. Humans lose ability to produce NO with aging. Loss of endothelial NO function is associated with several cardiovascular disorders, including atherosclerosis. Dietary nitrate metabolism is dependent upon bacteria and stomach acid.

Key word: nitric oxide, NO, functions, predictor

For citation: Goncharov N. P. Nitric oxide (NO): physiology and metabolism (lecture). Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2020;21(3):75–79. (In Russ.).

Введение

Оксид азота — газ с химической формулой NO. Это одна из самых важных биологических молекул в организме млекопитающих, включая человека: он рассматривается как универсальный трансмиттер, участвующий в развитии физиологических и патологических состояний. В то же время NO является серьезным токсичным веществом, содержащимся в атмосфере (в выхлопных газах автомобилей и выбросах силовых теплостанций). Оксид азота NO нередко путают с закисью азота N₂O (анестетиком) и диоксидом азота NO₂ (распространенным токсичным загрязнителем).

Как свободный радикал с высокой химической активностью, оксид азота при попадании в атмосферу вступает в реакцию с кислородом, образуя N₂O.

В 1980 г. R. Furchgott обнаружил в организме вещество, названное им сосудоуспокаивающим эндотелиальным фактором (endothelium-derived relaxing factor) в соответствии с его свойствами, а L. Ignarro в 1987 г. доказал, что это вещество по своей химической структуре является оксидом азота. Позже F. Murad открыл механизм действия нитроглицерина: высвобождение NO и активация соответствующих ферментов обеспечивает расширение коронарных артерий и усиление

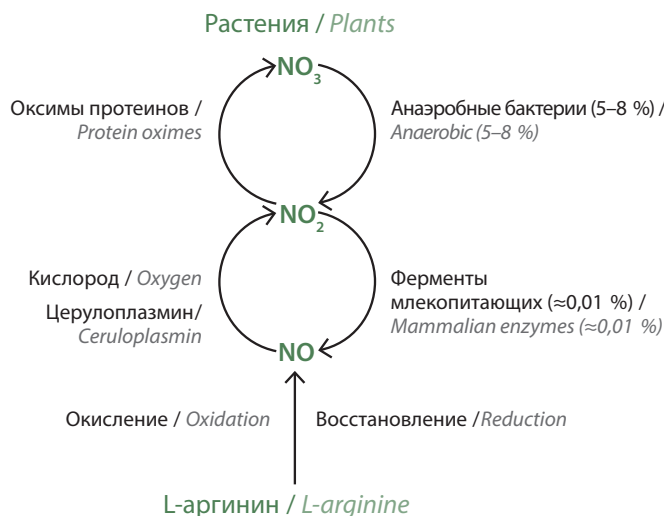


Рис. 1. Круговорот азотистых

Fig. 1. The cycle of nitrogenous

кровеноса в сердечной мышце. Вышеназванные ученые были удостоены Нобелевской премии по медицине в 1998 г.

Оксид азота играет ключевую роль в обеспечении всех жизненно важных функций организма.

Физические свойства NO

В свободном состоянии монооксид азота — это бесцветный газ без запаха с высокой реакционной способностью. Молекулярная масса его составляет 30,01 г/моль, растворимость в воде — 74 см³/дм³, коэффициент преломления 1,0002697, температура плавления равняется —163,6 °С, температура кипения —151,7 °С.

Термином «оксид азота» обозначают восстановленную форму монооксида азота с периодом полураспада от 2 до 30 с. NO — липофильная молекула, растворимая в воде и жирах. Она имеет непарный электрон, который превращает ее в высокореактивный радикал, свободно проникающий через клеточные мембраны и активно вступающий в биохимические реакции с другими биомолекулами.

Естественным природным источником NO считаются грозовые электрические разряды. Антропогенный источник NO — выхлопные газы автомобилей, а также промышленные выбросы тепловых станций, промышленных предприятий, которые используют органическое топливо. При этом они выбрасывают разные оксиды азота, около 90 % которых разлагаются до NO, а остальные 10 % превращаются в диоксид азота.

Поскольку оксид азота и диоксид азота в атмосфере встречаются всегда вместе, их влияние на организм также необходимо оценивать совместно. Высокая концентрация оксидов азота наблюдается только вблизи источника его выброса. NO раздражает дыхательные пути,

поэтому человек может его почувствовать. При вдыхании NO образует с гемоглобином нестойкое нитросоединение, которое быстро превращается в метгемоглобин, в котором Fe²⁺ переходит в Fe³⁺, что лишает гемоглобин способности связывать кислород. Концентрация метгемоглобина в крови, составляющая 60–70 % от общего содержания гемоглобина, несовместима с жизнью, однако такая концентрация метгемоглобина может образоваться лишь в закрытом помещении. Некоторые добровольцы, участвовавшие в исследованиях влияния NO на организм, ощущали присутствие оксидов азота в воздухе при его концентрации 230 мкг/м³.

Цикл нитрогенов в окружающей атмосфере

В атмосфере азот преимущественно присутствует в виде газообразного азота N₂, который играет важную роль в развитии жизни на Земле. Большинство растений получают азот в виде ионов аммония (NH₄⁺) и ионов нитратов (NO₃⁻). Большая часть аммония превращается в нитриты с участием специфических бактерий (*Nitrosomonas*). Дальнейшая модификация нитратов в нитриты происходит с участием другой бактерии (*Nitrobacter*). Все азоты, потребляемые животными при поедании растений, на определенном этапе, попадая в организм, образуют замкнутую пищевую цепочку. Схематично это можно представить следующим образом (рис. 1).

Образование оксидов азота в организме

Образование NO происходит в результате окисления атомом кислорода L-аргинина с участием специфического фермента NO-синтазы. NO синтезируют самые разные клетки организма: лимфоциты, нейтрофилы, тромбоциты, макрофаги, нейроны, гепатоциты и др. NO контролирует многие их функции и биохимические процессы. Этим определяется наличие в организме специфических изоформ NO-синтаз, которые регулируют биоактивность оксидов азота.

Идентифицированы следующие основные изоформы NO-синтаз: эндотелиальные (eNOS), нейрональные (nNOS), макрофагальные (mNOS). Их биоактивность разная: eNOS — около 15 нмоль/мг/мин, nNOS — приблизительно 300 нмоль/мг/мин, mNOS — около 1000 нмоль/мг/мин.

Молекула nNOS (161 кДа) состоит из 1434 аминокислотных остатков, молекула mNOS (131 кДа) — из 1153 аминокислотных остатков, eNOS (133 кДа) — из 1203 аминокислотных остатков. Две изоформы (nNOS и mNOS) локализованы главным образом в цитоплазме клеток, а eNOS содержится в мембранах клетки. Все изоформы NO-синтазы катализируют образование NO, однако механизм действия и локализация каждой изоформы имеют специфические особенности, что определяет и особенности их биологического эффекта.



В синтез NO посредством синтаз включены следующие коферменты: никотинамидадениндинуклеотидфосфат, флавинадениндинуклеотид и флавинонуклеотид, а также комплекс кальций-кальмодулин, который выступает в качестве кофактора, активирующего NO-синтазу.

Новая парадигма: цикл нитрогенов у человека

Потребляемые нитраты быстро попадают в кровоток, где они смешиваются с нитритами, продуктами системы NO-синтазы/NO. Однако большая часть нитратов поглощается слюнными железами и секретруется со слюной в ротовую полость. При участии специфических ферментов они также превращаются в нитриты, которые со слюной попадают в желудок и под влиянием оксидаз превращаются в оксид азота. При этом оставшиеся нитраты быстро адсорбируются и аккумулируются в тканях, где они регулируют клеточную функцию, превращаясь в NO. Оксид азота и нитриты превращаются с помощью оксидаз в нитраты, которые вновь попадают в систему циркуляции слюнные железы — желудок, или экскретируются с мочой.

Метаболизм нитратов, поступающих в организм с пищей, зависит от наличия бактерий и кислотности в желудке. Он происходит в следующей последовательности:

1. Нитраты поглощаются с пищей.
2. Нитраты адсорбируются в желудке и тонком кишечнике.
3. С кровотоком нитраты попадают в слюнные железы и там концентрируются.
4. Нитраты экскретируются почками (частично).
5. Бактерии слюны редуцируют нитраты в нитриты.
6. В кислой среде желудка нитриты редуцируются до NO.
7. NO, попадая в порталную циркуляцию, окисляется до нитритов.
8. Нитриты транспортируются в артериальную систему.
9. Нитриты редуцируются до NO в стенках сосудов, вызывая их дилатацию и падение кровяного давления.

Энтеральный и парентеральный способы питания содержат очень малое количество нитритов и нитратов. Например, в случае интубации пациента блокируется процесс глотания и исключается поступление NO со слюной в желудок. Возможно, повышенная смертность пациентов на диализе связана с нарушением метаболизма оксида азота. Пациенты теряют 60 % нитритов и 70 % нитратов при диализе в течение 4–5 ч.

Участие бактерий

В организме имеется семейство специфических бактерий, которые обеспечивают его постоянным запасом нитритов и оксида азота, образующихся

из поступающих с пищей нитратов. Тем самым они вносят свой вклад в поддержание оптимальной работы сердечно-сосудистой системы. Отсутствие таких специфических бактерий в ротовой полости нарушает гомеостаз оксида азота. Дефицит таких бактерий у человека сопровождается дефицитом NO, что, возможно, увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии. Подобная ситуация, например, может наблюдаться в случае чрезмерного использования антисептических средств для санации ротовой полости.

Оксид азота потенциально оказывает целый ряд биологических и клинических эффектов.

В иммунной системе он участвует в формировании неспецифического иммунитета, реакции отторжения трансплантата, ингибирует процесс репликации вирусов, обеспечивает защиту от бактериальных и паразитарных инфекций.

В урогенитальном тракте он обеспечивает развитие пенильной эрекции и преждевременных родов.

В кардиоваскулярной системе он отвечает за сосудистую релаксацию, регуляцию клеток крови, сокращения миокарда, микроваскулярную проницаемость, расширяет коронарные артерии, повышает уровень поступления кислорода и предупреждает повреждение миокарда и гибель его клеток (т.е. участвует в механизме действия нитроглицерина, так как нитроглицерин является донором NO). Он играет важную роль в контроле кровяного давления беременных, поскольку плод нуждается в большом количестве L-аргинина для роста и развития.

В периферической нервной системе оксид азота участвует в передаче сигналов нервных клеток, в центральной нервной системе — в процессах запоминания информации, нейродегенерации, центральном контроле кровяного давления. Он важен для обеспечения чувствительности к боли.

В респираторном тракте оксид азота принимает участие в механизме расширения бронхов. Он может быть ингалирован для снижения кровяного давления в легких новорожденных.

Оксид азота также регулирует пролиферацию клеток, их апоптоз, ангиогенез, рост опухолевых клеток.

Окситоцин и оксид азота

Рецепторы окситоцина присутствуют в эндотелии всех кровеносных сосудов. Окситоцин участвует в контроле микроциркуляции посредством высвобождения оксида азота.

Недостаток оксида азота ведет к ослаблению кровотока, что проявляется хронически холодными руками и ступнями ног и бледными ушами. Поступление оксида азота в организм устраняет эти симптомы. Продукция оксида азота увеличивается при нормальной беременности и снижается в условиях преэклампсии.

Оксид азота и возраст

Продукция оксида азота остается относительно стабильной у здоровых мужчин и женщин моложе 20 лет, а затем с увеличением возраста начинает неуклонно снижаться и к 70 годам не превышает 8–12 % от максимального уровня.

Снижение доступности NO рассматривается как предиктор ряда нарушений в сердечно-сосудистой системе.

Эндотелиальные дисфункции являются результатом нарушения биохимических процессов в клеточных структурах эндотелия, покрывающего внутреннюю стенку артерий, вен, а также внутреннюю поверхность лимфатических сосудов и сердца. Поэтому снижение уровня NO ассоциировано с возникновением ряда нарушений в сердечно-сосудистой системе, включая атеросклероз, который считается следствием снижения продукции оксида азота или повышения процесса его деградации (рис. 2).

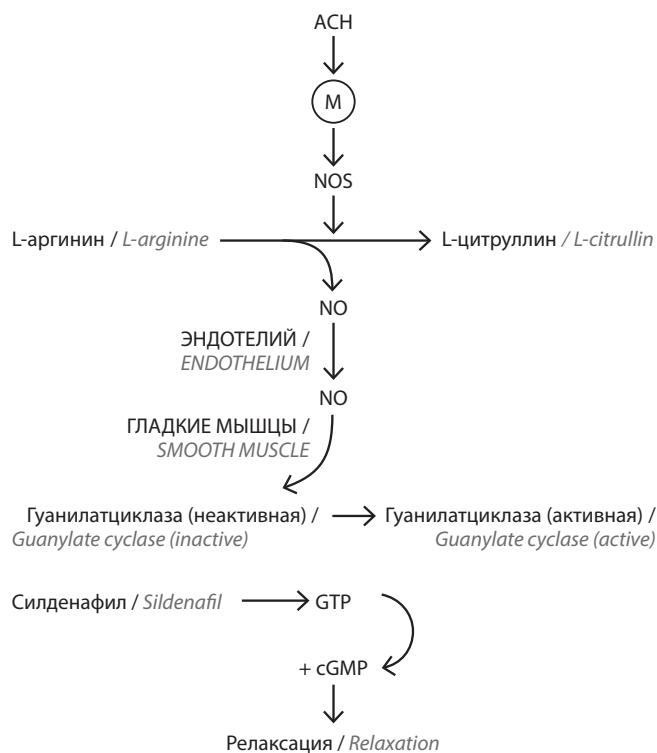


Рис. 2. Механизм действия оксида азота
Fig. 2. The mechanism of nitric oxide action

Как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях получены доказательства того, что развитие эндотелиальной дисфункции обусловлено нарушением метаболизма оксида азота, что не только приводит к формированию гиперлипидемии, диабета и артериальной гипертензии, но и может быть предиктором прогрессирования атеросклеротического процесса.

В связи с этим дисфункция в системе NO/NO-синтаза в настоящее время рассматривается как ранний маркер формирования патологии сердечно-сосудистой системы в результате прогрессирующего атеросклеротического поражения сосудов.

Факторы, снижающие продукцию оксида азота: неподвижный образ жизни, диета с недостаточным количеством зеленых овощей, злоупотребление антибиотиками, чрезмерное употребление антисептиков для промывания ротовой полости, ахлоргидрия, гемодиализ.

Методы определения количества NO

Современные системы определения микроколичеств оксида азота используют соотношение NO_2/NO_3 в исследуемых биологических материалах.

С учетом общебиологической значимости оксида азота для обеспечения физиологических и биохимических процессов в организме млекопитающих возникла необходимость создания метода его количественного определения. Проблема заключалась в том, что NO, передающий свои сигналы бесконтактным путем, является нестабильной молекулой и имеет время полураспада от 1 до 40 с.

Первоначально были разработаны и использовались флуориметрические, амперометрические методы его определения и высокоэффективная жидкостная хроматография. Однако в рутинном исполнении они оказались трудоемкими, недостаточно точными, требующими высококвалифицированных операторов и существенных финансовых расходов на их подготовку и покупку оборудования. Они обеспечивают определение в биологических материалах одновременно уровня нитрата (NO_3) и нитрита (NO_2), которые являются источниками оксида азота (NO) в организме.

Долгое время велись работы по созданию незатратного, точного и удобного для применения в рутинной практике метода определения уровня NO. Не так давно они увенчались успехом.

Революционный принцип новой технологии определения NO основан на использовании микроион-электродов, позволяющих определять ионы NO_2 и NO_3 . Суммарное количество этих ионов позволяет определять количество NO в пробе биоматериала с использованием специальных компьютерных программ для эксплуатации данной технологии.

Нитрит-микроион-электрод обладает чувствительностью до 3 мкмоль/л и требует для исследования 50 мкл биоматериала. Эта уникальная технология имеет следующие преимущества перед существующими.

1. Позволяет определять оксид азота в микрообъемах цельной крови, сыворотки, плазмы, моче, слюне, культуре клеток и в гомогенатах тканей.
2. Не требует больших затрат на оборудование.

3. Обеспечивает низкую стоимость одного исследования.
4. Не требует сложной подготовки проб исследуемого материала.
5. Позволяет избежать интерференции с НАДФН.
6. Устраняет этап восстановления NO_3^- , который требовался при применении других методов.
7. Длительность исследования одной пробы — 45 с.
8. Кроме NO , система позволяет определять ионы натрия, кальция, калия, а также Redox, pH, pO_2 и pCO_2 .

Заключение

Во многих случаях в медицинской практике и при применении фармпрепаратов может возникнуть нарушение продукции оксида азота.

Улучшение образа жизни и выбор правильной стратегии лечения заболеваний восстанавливает продукцию NO , что чрезвычайно важно для поддержания здоровья и улучшения общего самочувствия.

Диета и оптимальные физические нагрузки обеспечивают оптимальный гомеостаз оксида азота.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Effect of calcium antagonist or beta blockade treatment on nitric oxide-dependent vasodilation and oxidative stress in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19(8):1379–86. DOI: 10.1097/00004872-200108000-00005.
2. Lundberg J.O., Weitzberg E., Cole J.A., Benjamin N. Nitrate, bacteria and human health. *Nat Rev Microbiol* 2004;2(7):593–602. DOI: 10.1038/nrmicro929.
3. Webb A.J., Patel N., Loukogeorgakis S. et al. Acute blood pressure lowering, vasoprotective, and antiplatelet properties of dietary nitrate via bioconversion to nitrite. *Hypertension* 2008;51(3):784–90. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.107.103523.
4. Bailey S.J., Winyard P., Vanhatalo A. et al. Dietary nitrate supplementation reduces the O_2 cost of low-intensity exercise and enhances tolerance to high-intensity exercise in humans. *J Appl Physiol* (1985) 2009;107(4):1144–55. DOI: 10.1152/jappphysiol.00722.2009.
5. Petersson J., Carlstrom M., Schreiber O. et al. Gastroprotective and blood pressure lowering effects of dietary nitrate are abolished by an antiseptic mouthwash. *Free Radic Biol Med* 2009;46(8):1068–75. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.011.
6. Govoni M., Jansson E.A., Weitzberg E., Lundberg J.O. The increase in plasma nitrite after a dietary nitrate load is markedly attenuated by an antibacterial mouthwash. *Nitric Oxide* 2008;19(4):333–7. DOI: 10.1016/j.niox.2008.08.003.
7. Bryan N., Loscalzo J. Nitric and nitrate in human health and disease. Human Press, 2016.
8. Jansson E.A., Huang L., Malkey R. et al. A mammalian functional nitrate reductase that regulates nitrite and nitric oxide homeostasis. *Nat Chem Biol* 2008;4(7):411–7. DOI: 10.1038/nchembio.92.
9. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях. Вестник Российской академии медицинских наук 2000;(4):3–5. [Vanin A.F. Nitric oxide in biomedical research. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2000;(4):3–5. (In Russ.)].
10. Казаков В.Н., Снегирь М.А., Снегирь А.Г. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма. Архив клинической и экспериментальной медицины 2004;13(1):3–10. [Kazakov V.N., Snegir M.A., Snegir A.G. Ways of interaction of the nervous, endocrine and immune systems in the regulation of body functions. *Arkhiv klinicheskoy i eksperimentalnoy meditsiny = Archive of clinical and experimental medicine* 2004;13(1):3–10. (In Russ.)].
11. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.В. Регуляторная мегасистема: иммунно-нейроэндокринная регуляция гомеостаза. М.: Медицина, 2002. 168 с. [Poletaev A.B., Morozov S.G., Kovalev I.V. Regulatory megasystem: immune-neuroendocrine regulation of homeostasis. Moscow: Meditsina, 2002. 168 p. (In Russ.)].

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Андрология и генитальная хирургия» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

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,
- адрес электронной почты.

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 таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG 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 подрисуночными 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 подрисуночной 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 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.