

На правах рукописи

Бобков Даниил Николаевич

**ТЕСТИКУЛЯРНАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ У
МУЖЧИН С ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ**

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук

Москва — 2022 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Роживанов Роман Викторович

доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Воробьев Сергей Владиславович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ефремов Евгений Александрович

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры урологии, андрологии и онкоурологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » _____ 2023 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России <https://www.endocrinentr.ru/>

Автореферат разослан « » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

Мазурина Наталия Валентиновна

доктор медицинских наук

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Избыточное накопление жира в брюшной полости (висцеральное ожирение) является типичным для мужчин и может развиваться в молодом, репродуктивно активном возрасте, что негативно влияет на половую функцию (Cabler et al., 2010). Доподлинно установлено, что для пациентов с висцеральным ожирением характерно возникновение гипогонадизма, являющегося патогенетическим фактором патозооспермии (Савельева и соавт., 2009; Berglund et al., 2011). Однако только развитием гипогонадизма объяснить снижение сперматогенеза не представляется возможным. В некоторых работах указано, что нарушение жирового обмена может приводить к снижению антиоксидантной активности (АОА) эякулята и патозооспермии (Божедомов и соавт., 2011). Кроме того, в эти исследования включались мужчины с патогенетическими факторами развития патозооспермии, которые могли быть не связаны с ожирением как таковым. Таким образом, является актуальным исследование сперматогенеза и АОА эякулята у пациентов с постпубертатным висцеральным ожирением с учетом исключения возрастных, пубертатных и других самостоятельных факторов риска патозооспермии. Кроме того, вызывает интерес возможность оценки снижения массы тела на качество и АОА эякулята, включая воздействие препарата, направленного именно на лечение ожирения – лираглутида. Другим актуальным направлением работы является возможность оценки эффективности использования антиоксидантных препаратов для коррекции патозооспермии у пациентов с ожирением. Результаты работ ряда исследователей продемонстрировали эффективность токоферола, карнитина, коэнзима Q10, N-ацетилцистеина, ликопина и других антиоксидантов в коррекции патозооспермии, связанной с оксидативным стрессом (Arcaniolo et al., 2014; Imamovic et al., 2014; Овчинников и соавт., 2017; Majzoub et al., 2018). Однако, с одной стороны, результаты этих работ частично противоречивы, с другой стороны, не выделены специфические группы терапии, что могло исказить итоговые результаты и актуализирует проведение дальнейших исследований.

Цель работы:

Изучить особенности патозооспермии и АОА эякулята у молодых мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом, а также возможность коррекции нарушений.

Задачи:

1) Оценить характеристики патозооспермии и АОА эякулята у пациентов с постпубертатным висцеральным ожирением.

- 2) Выявить ассоциации между сниженной АОА эякулята с метаболическими нарушениями при ожирении.
- 3) Оценить влияние снижения массы тела на качество и АОА эякулята.
- 4) Оценить влияние терапии постпубертатного висцерального ожирения у мужчин с патозооспермией и неотягощенным андрологическим анамнезом на показатели АОА и качества эякулята инъекционным препаратом лираглутид, по сравнению с конкурентным вмешательством – пероральным применением комплекса антиоксидантов.

Научная новизна исследования

Впервые проведено исследование качества и АОА эякулята у мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением с учетом исключения возрастных, пубертатных и других рисков патозооспермии, не связанных с ожирением. Впервые оценена эффективность снижения массы тела в отношении нарушений АОА эякулята и выработки активных форм кислорода (активных радикалов) при патозооспермии, в том числе за счет использования лираглутида. Впервые проведено исследование эффективности препарата с антиоксидантной активностью в отношении патозооспермии в обособленной терапевтической группе.

Практическая значимость исследования

Установлено, что снижение АОА эякулята часто встречается при патозооспермии у мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и ассоциировано с дислипидемией, что обуславливает целесообразность оценки липидного спектра крови при обследовании мужчин с репродуктивной патологией, обусловленной оксидативным стрессом. Установлено, что клинически значимое снижение жировой массы тела (более чем на 10%) сопровождается улучшением качества и увеличением АОА эякулята. Установлено, что при использовании в лечении ожирения препарата лираглутид отмечается улучшение подвижности сперматозоидов, качества хроматина, АОА эякулята и уменьшается продукция активных форм кислорода (АФК) в нативном эякуляте, что позволяет рекомендовать его пациентам с ожирением и патозооспермией. Установлено, что терапия комплексом антиоксидантов улучшает АОА эякулята и подвижность сперматозоидов, что позволяет использовать эту терапию как вспомогательный метод лечения при астенозооспермии. Установлено, что повышенная продукция АФК отмытыми сперматозоидами ассоциирована с худшим прогнозом в отношении улучшения качества эякулята при патозооспермии у мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Снижение АОА эякулята часто встречается при патозооспермии у мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением.
2. Снижение АОА эякулята ассоциировано с дислипидемией.

3. Клинически значимое снижение массы тела сопровождается улучшением качества и увеличением АОА эякулята.

4. При использовании лираглутида отмечается улучшение АОА, подвижности сперматозоидов, качества хроматина и уменьшение продукции АФК в нативном эякуляте.

5. При использовании комплекса антиоксидантов отмечается улучшение АОА эякулята и подвижности сперматозоидов.

6. Повышенная продукция АФК отмытыми сперматозоидами ассоциирована с отсутствием динамики в отношении улучшения качества эякулята.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Основные результаты диссертации были доложены на следующих конференциях:

1. V Всероссийской онлайн-конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин» (Москва, 2020 год).

2. XII Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2021 год).

3. IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021 год).

4. IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 2022 год).

Апробация диссертационной работы состоялась на Межотделенческой научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (18 июля 2022 года, Москва, РФ).

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ: 3 из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 104 страницах, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 180 источников литературы (22 отечественных и 158 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 2 рисунками.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 190 мужчин, как самостоятельно обратившихся, так и направленных другими учреждениями в ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава России в период с 2019 по 2022 год по поводу патозооспермии, и прошедших клиническое обследование в отделении андрологии и урологии (зав. отд. проф., д. м. н. Курбатов Д. Г., далее к.м.н. Волков С. Н.); отделе стационарозамещающих технологий (зав. отд. к.м.н. Ульянова И. Н.); отделении вспомогательных репродуктивных технологий (зав. отд. д.м.н. Витязева И.И.) ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава России. Исследование предполагало 3 этапа:

Этап 1 – одномоментное сплошное сравнительное исследование мужчин с постпубертатным алиментарным висцеральным (окружность талии (ОТ) от 98 см) ожирением с патозооспермией и нормозооспермией с целью оценки роли АОА эякулята в снижении его качества и выявлении ассоциаций между снижением АОА эякулята и патогенетическими факторами, наблюдаемыми при ожирении.

Критерии включения: мужской пол, возраст от 18 до 30 лет, постпубертатное алиментарное висцеральное (ОТ от 98 см) ожирение.

Критерии невключения: индекс массы тела ИМТ > 35 кг/м², патологические изменения любого из яичек при осмотре, нарушения кариотипа, задержка полового развития, наличие в анамнезе крипторхизма, воспалительных заболеваний, опухолей, травм или хирургических вмешательств на половых органах и области головного мозга, включая гипофиз, вирусного паротита, урогенитальные инфекции, сахарный диабет, гипотиреоз, гиперкортицизм, курение, алкоголизм; дополнительно для группы патозооспермии – бактериоспермия, лейкоспермия.

Критерии исключения: отказ от выполнения программы исследования (все проводимые исследования являлись рутинными, однако у пациентов было право отказаться от них полностью или частично, и такие пациенты в исследование не включались).

Этап 2 – ретроспективное исследование «случай-контроль» с целью оценки показателей качества эякулята, ассоциированных со снижением массы тела у пациентов с патозооспермией, постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом.

Критерии включения: мужской пол, возраст от 18 до 30 лет, постпубертатное алиментарное висцеральное (ОТ от 98 см) ожирение, патозооспермия (астено-, тератозооспермия и любые их комбинации, а также нормозооспермия при выявлении недостаточно конденсированного хроматина), сниженная АОА эякулята. Критерий снижения АОА эякулята – величина менее 1,5 мМ-экв.

Критерии невключения: ИМТ > 35 кг/м², патологические изменения любого из яичек при осмотре, нарушения кариотипа, задержка полового

развития, наличие в анамнезе крипторхизма, воспалительных заболеваний, опухолей, травм или хирургических вмешательств на половых органах и области головного мозга, включая гипофиз, вирусного паротита, олигозооспермия, криптозооспермия, азооспермия, бактериоспермия, лейкоспермия, урогенитальные инфекции, варикоцеле, носительство антиспермальных антител, сахарный диабет, гипогонадизм (уровень тестостерона < 12 нмоль/л), гипотиреоз, гиперкортицизм, курение, алкоголизм.

Этап 3 – проспективное сравнительное исследование с целью оценки влияния терапии постпубертатного висцерального ожирения у мужчин с патозооспермией и неотягощенным андрологическим анамнезом на показатели АОА и качества эякулята инъекционным препаратом лираглутид, по сравнению с конкурентным вмешательством – пероральным применением комплекса антиоксидантов.

Критерии включения: мужской пол, возраст от 18 до 30 лет, постпубертатное алиментарное висцеральное (ОТ от 98 см) ожирение, патозооспермия (астено-, тератозооспермия и любые их комбинации, а также нормозооспермия при выявлении недостаточно конденсированного хроматина), сниженная АОА эякулята.

Критерии невключения: ИМТ > 35 кг/м², патологические изменения любого из яичек при осмотре, нарушения кариотипа, задержка полового развития, наличие в анамнезе крипторхизма, воспалительных заболеваний, опухолей, травм или хирургических вмешательств на половых органах и области головного мозга, включая гипофиз, вирусного паротита, олигозооспермия, криптозооспермия, азооспермия, бактериоспермия, лейкоспермия, урогенитальные инфекции, варикоцеле, носительство антиспермальных антител, сахарный диабет, гипогонадизм (уровень тестостерона <12 нмоль/л), гипотиреоз, гиперкортицизм, перенесенная инфекция COVID-19, курение, алкоголизм, противопоказания к использованию препарата лираглутид или комплекса антиоксидантов в соответствии с официальными инструкциями (<http://www.vidal.ru/drugs/saxenda>, https://www.zaberemenet.com/assets/aktifert_andro-instruction.pdf).

Характеристики выборок пациентов, включенных в первый этап исследования представлены в таблице 1 и 2.

Таблица 1. Характеристика выборки пациентов с патозооспермией, включенных в первый этап исследования (n=100)

Показатель	Значение
Возраст, лет	29 [27;30]
ИМТ, кг/м ²	27,9 [26,9;29,9]
Рост, см	176 [171;180]
Масса, кг	86 [82;93]
ОТ, см	100 [99;107]
ЛГ, Ед/л	4,1 [3,3;4,7]
ФСГ, Ед/л	3,5 [2,9;5]
Тестостерон, нмоль/л	13,1 [10,7;16,2]
ХС, ммоль/л	5,6 [5,1;6,0]
ЛПНП, ммоль/л	3,4 [3,1;4,2]
ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,9;1,2]
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,5;2,1]
Индекс НОМА	2,6 [2,3;3,5]
Кол-во в 1 мл, млн	42 [21;83]
Живые сперм-ды, %	91 [86;95]
(a + b), %	49 [30; 67]
Нормальные формы, %	5 [3;5]
АОА эякулята, Мм-экв	1,2 [0,9;2,0]
Недостаточно конденсированный хроматин, %	29 [23;40]

Примечание: Me[25%;75%]

Таблица 2. Характеристика выборки пациентов с нормозооспермией, включенных в первый этап исследования (n=30)

Показатель	Значение
Возраст, лет	28 [27;29]
ИМТ, кг/м ²	27,1 [26,2;28,1]
Рост, см	175 [172;179]
Масса, кг	82 [79;87]
ОТ, см	99 [98;101]
Кол-во в 1 мл, млн	87 [48;113]
Живые сперм-ды, %	93 [91;95]
(a + b), %	67 [55;77]
Нормальные формы, %	9 [7;13]
АОА эякулята, Мм-экв	2,4 [2,1;2,8]
Недостаточно конденсированный хроматин, %	17 [12;23]

Примечание: Me[25%;75%]

Клиническая характеристика выборки пациентов, включенных во второй этап исследования представлена в таблице 3.

Таблица 3. Характеристика выборки пациентов с патозооспермией, включенных во второй этап исследования (n=33)

Показатель	Значение
Возраст, лет	29 [27;30]
ИМТ, кг/м²	28,7 [27,8;30,3]
Рост, см	178 [172;180]
Масса, кг	88 [85;94]
ОТ, см	101 [100;107]
ХС, ммоль/л	5,6 [5,4;6,4]
ЛПНП, ммоль/л	3,9 [3,4;4,6]
ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,9;1,1]
ТГ, ммоль/л	2,0 [1,8;2,3]
Кол-во в 1 мл, млн	27 [19;45]
Живые сперм-ды, %	90 [84;92]
(а + b), %	48 [25;62]
Нормальные формы, %	4 [2;8]
АОА эякулята, Мм-экв	0,9 [0,9;1,1]
Недостаточно конденсированный хроматин, %	44 [37;56]

Примечание: Me[25%;75%]

Клиническая характеристика выборки пациентов, включенных в третий этап исследования представлена в таблицах 4 и 5.

Таблица 4. Характеристика выборки пациентов, получавших лираглутид (n=30)

Показатель	Значение
Возраст, лет	28 [27;29]
Рост, см	174 [170;178]
ИМТ, кг/м²	31,8 [30,1;33,4]
Вес, кг	97 [92;100]
ОТ, см	106 [101;116]
ХС, ммоль/л	5,7 [4,6;6,7]
ЛПНП, ммоль/л	4,0 [3,1;4,7]
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,1;1,6]
ТГ, ммоль/л	2,2 [1,3;2,6]
Кол-во, млн в мл	55 [43;65]
Живые, %	92 [90;95]
Подвижность (a+b), %	25 [15;36]
Норм формы, %	5 [3;6]
Недостаточно конденсированный хроматин, %	44 [36;48]
АОА, Мм-экв	1,2 [0,9;1,4]
Продукция АФК в нативном эякуляте, СРМ x10⁵ на 10 млн клеток	6,7 [4,6;9,0]
Продукция АФК отмытыми сперматозоидами, СРМ x10⁷ на 10 млн клеток	1,8 [1,3;4,8]

Примечание: Me[25%;75%]

Таблица 5. Характеристика выборки пациентов, получавших комплекс антиоксидантов (n=30)

Показатель	Комплекс антиоксидантов (n=30)
Возраст, лет	28 [27;29]
Рост, см	177 [173;181]
ИМТ, кг/м²	31,8 [29,6;32,9]
Вес, кг	96 [90;104]
ОТ, см	106 [101;116]
ХС, ммоль/л	6,2 [5,6;6,9]
ЛПНП, ммоль/л	3,9 [3,1;4,5]
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,0;1,7]
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,2;2,9]
Кол-во, млн в мл	50 [33;86]
Живые, %	92 [90;95]
Подвижность (a+b), %	24 [17;28]
Норм формы, %	4 [3;8]
Недостаточно конденсированный хроматин, %	38 [33;47]
АОА, Мм-экв	1,2 [0,9;1,4]
Продукция АФК в нативном эякуляте, СРМ x10⁵ на 10 млн клеток	5,7 [4,6;8,4]
Продукция АФК отмытыми сперматозоидами, СРМ x10⁷ на 10 млн клеток	2,1 [1,4;6,4]

Примечание: Me[25%;75%]

Этическая экспертиза

ЛЭК ФГБУ НМИЦ Эндокринологии Минздрава РФ постановил, что рассматриваемая работа соответствует требованиям этических стандартов, протокол №17 от 23.10.2019 г. Конфликт интересов отсутствует.

Специальные методы исследования

Регистрировались следующие результаты обследования: рост, вес, ИМТ, ОТ, показатели уровней тестостерона и гонадотропинов (на первом и третьем этапе исследования), показатели липидного спектра крови, инсулинорезистентности, спермограммы, АОА эякулята, АФК в нативном эякуляте и продуцируемых отмытыми сперматозоидами (на третьем этапе). Уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) (референсный интервал (РИ) 2,5-11,0 ЕД/л), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (РИ 1,6-9,7 ЕД/л) и тестостерона (РИ > 12,0 нмоль/л) определялись на автоматическом анализаторе Vitros 3600 (Johnson and Johnson (США) методом усиленной хемилюминесценции. Концентрацию биохимических показателей сыворотки

крови – холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы определяли на биохимическом анализаторе «НІТАСНІ» («Biohringer Mannheim», Япония). Уровни инсулина определяли на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе «Autodelfia» (Wallac, Финляндия). На основании уровней глюкозы и инсулина рассчитывался индекс НОМА. Оценка спермограмм осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2010 года. Кроме того, проводилось исследование эякулята по точным критериям Крюгера с оценкой конденсации хроматина – ультратонкие срезы просматривали в электронном микроскопе Hitachi 700. АОА эякулята (РІ 1,5-3,2 мМ-экв) определялась с использованием многофункционального потенциометрического анализатора и медиаторной системы, содержащей $K_3[Fe(CN)_6]$ / $K_4[Fe(CN)_6]$. Продукция АФК (РІ для нативного эякулята – менее 3 СРМ $\times 10^5$ на 10 млн клеток, РІ для отмытых сперматозоидов – менее 2 СРМ $\times 10^7$ на 10 млн клеток) определялась методом люминолзависимой хемилюминисценции.

На втором этапе исследования всем мужчинам были даны рекомендации по снижению массы тела. Расчет калорийности суточного рациона в ккал проводился по формуле, рекомендованной ВОЗ, с учетом возраста, веса, уровня физической активности мужчин 18-30 лет: $(0,0630 \times \text{вес в кг} + 2,8957) \times 240$. Поскольку у всех исследуемых уровень физической активности был низкий, использовался коэффициент 1. Для снижения массы тела полученную величину уменьшали на 20%. Минимальная суточная калорийность рациона питания составила 1800 ккал. Потребление жиров сокращалось до 25–30% от нормы суточной калорийности, белков – 15–20%, углеводов – 55–60%. Пациентам с дислипидемией рекомендовали соблюдение гиполипидемической диеты. Для повышения уровня физической активности всем пациентам рекомендовалась ежедневная ходьба 10000 шагов и умеренные силовые нагрузки по 30–45 минут в день не менее 3 раз в неделю. Длительность вмешательства по снижению массы тела составила 6 месяцев.

На третьем этапе исследования проводилось идентичное второму этапу вмешательство, но с фармакологическим дополнением: одна из групп получала терапию препаратом лираглутид в индивидуально подобранной дозе (доза лираглутида стартовала с 0,6 мг и наращивалась до выраженного снижения аппетита), которая в среднем составила 2,4[2,4;3,0] мг подкожно, ежедневно, один раз в сутки, а другая группа – комплекс антиоксидантов (токоферол 30 мг, фолиевая кислота 200 мкг, L-карнитин 200 мг, инозит 700 мг, аргинин 30 мг, ацетилцистеин 200 мг, цинк 20 мг, селен 55 мкг) ежедневно, перорально, один раз в сутки. Длительность вмешательства составила 6 месяцев.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (Stat Soft Inc. США, версия 8.0). Сравнение по количественным признакам осуществлялось

непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни для независимых групп, а также теста Вилкоксона для зависимых групп. При множественных сравнениях проводился расчет уровня значимости p с применением поправки Бонферрони. Результаты исследований представлены в виде медиан параметров, интерквартильного отрезка для количественных признаков, а также величин изменения исследуемых параметров, абсолютных чисел и процентов для качественных признаков.

Результаты исследования

При сравнении пациентов с нормозооспермией и патозооспермией были выявлены статистически значимые различия в величине ИМТ, массе тела, ОТ и АОА эякулята, таблица 6.

Таблица 6. Сравнение групп пациентов с патозооспермией и нормозооспермией

Показатель	Нормозооспермия (n=30)	Патозооспермия (n=100)	p
Возраст, лет	28 [27;29]	29 [27;30]	0,543
ИМТ, кг/м ²	27,1 [26,2;28,1]	27,9 [26,9;29,9]	0,002
Рост, см	175 [172;179]	176 [171;180]	0,764
Масса, кг	82 [79;87]	86 [82;93]	0,008
ОТ, см	99 [98;101]	100 [99;107]	0,009
АОА эякулята, Мм-эжв	2,4 [2,1;2,8]	1,2 [0,9;2,0]	<0,001

Примечание: Me[25%;75%], U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости p<0,01.

Структура патозооспермии представлена на рисунке 1.

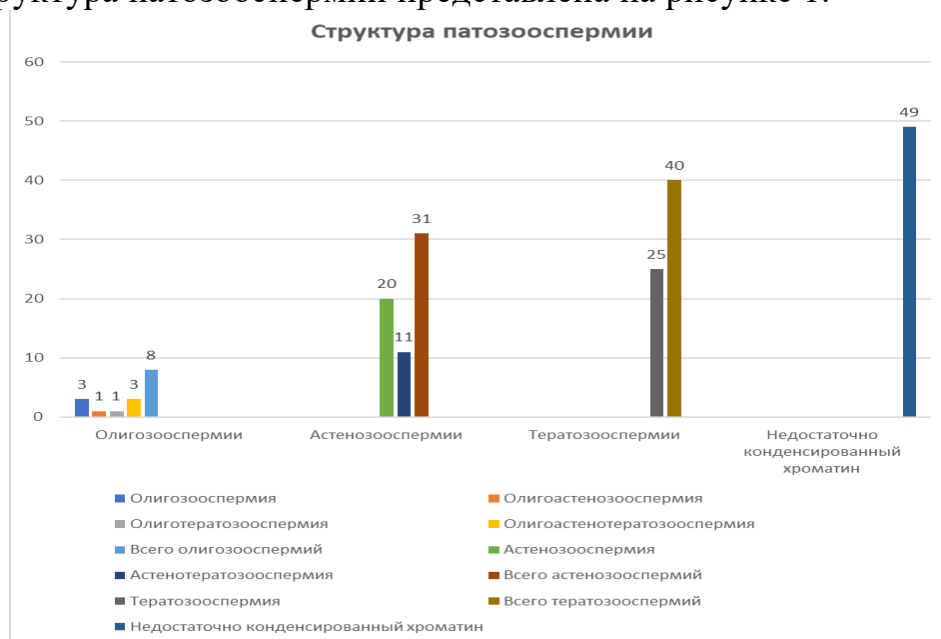


Рисунок 1. Структура патозооспермии, %

Наиболее частыми проявлениями патозооспермии у пациентов были снижение подвижности сперматозоидов, уменьшение числа их морфологически нормальных форм, а также нарушение конденсации хроматина.

В качестве единственного патогенетического фактора патозооспермии снижение АОА выступало в 37% случаев, в 16% случаев оно сочеталось с гипогонадизмом, еще в 4% – с гипогонадизмом и варикоцеле. Таким образом, частота снижения АОА эякулята составила 57% (95% доверительный интервал (ДИ) 47,3-66,7). Гипогонадизм как единственный патогенетический фактор патозооспермии был отмечен у 16% мужчин, у 10% мужчин таким фактором являлось варикоцеле, у 6% – носительство антиспермальных антител, а у 9% пациентов патогенетических факторов патозооспермии выявить не удалось, рисунок 2.



Рисунок 2. Патогенетические факторы патозооспермии

При сравнении групп пациентов с патозооспермией со сниженной и нормальной АОА эякулята были выявлены статистически значимые различия в величине ИМТ, массе тела, ОТ, показателях липидного спектра крови и количественных показателях качества эякулята, кроме морфологически нормальных форм, таблица 7.

Таблица 7. Сравнение групп пациентов с патозооспермией и нормальной или сниженной АОА эякулята

Показатель	АОА норма (n=43)	АОА снижена (n=57)	p
Возраст, лет	28 [27;29]	29 [27;30]	0,016
ИМТ, кг/м ²	26,9 [26,2;27,7]	29,3 [27,8;30,9]	<0,001
Рост, см	176 [169;180]	177 [172;180]	0,787
Масса, кг	83 [78;88]	89 [84;95]	<0,001
ОТ, см	99 [98;100]	103 [100;110]	<0,001
ЛГ, ЕД/л	4,2 [3,5;4,6]	4,0 [3,3;4,7]	0,618
ФСГ, ЕД/л	3,5 [2,8;4,9]	3,5 [2,9;5,1]	0,574
Тестостерон, нмоль/л	13,1 [11,0;15,7]	13,0 [10,7;16,2]	0,868
ХС, ммоль/л	5,2 [4,7;5,6]	5,7 [5,5;6,4]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,2 [3,0;3,4]	3,9 [3,4;4,7]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0;1,3]	1,0 [0,8;1,1]	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,3;1,8]	2,0 [1,8;2,4]	<0,001
Индекс НОМА	2,4 [2,2;3,0]	2,8 [2,3;3,9]	0,063
Кол-во в 1 мл, млн	68 [39;96]	32 [18;52]	<0,001
Живые сперм-ды, %	94 [90;95]	90 [83;92]	<0,001
(a + b), %	64 [31;76]	46 [25;54]	0,001
Нормальные формы, %	5 [3;10]	4 [2;8]	0,417
АОА эякулята, Мм-экв	2,1 [1,9;2,3]	0,9 [0,8;1,1]	<0,001
Недостаточно конденсированный хроматин, %	26 [21;31]	38 [26;48]	<0,001

Примечание: Me[25%;75%], U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости p<0,002.

Пациенты с гипогонадизмом, варикоцеле, носительством антиспермальных антител и олигозооспермией в дальнейшее исследование не включались. Им была оказана помощь в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и Приказом Минздрава России №107н от 12 февраля 2013 года "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению".

Из ранее обследованной группы пациентов снижение АОА эякулята как единственный патогенетический фактор патозооспермии было выявлено у 37 мужчин, однако 4 из них не смогли принять участие в дальнейшем

исследовании из-за смены места жительства. Таким образом, в исследование было включено 33 пациента. Через 6 месяцев, после завершения программы снижения массы тела, пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – 16 мужчин со снижением массы тела на 5% и более (12 [11;14]%) и 2-я – 17 мужчин со снижением массы тела менее чем на 5% (2 [1;4]%). Не было выявлено статистически значимых различий между группами по исходным показателям. Сравнение изменений исследуемых величин между группами представлено в таблице 8.

Таблица 8. Сравнение изменения разности величин исследуемых показателей между группами клинически значимого снижения веса и отсутствия клинически значимого снижения веса

Показатель	Группа 1 (n=16)	Группа 2 (n=17)	p
Величина изменения ИМТ, кг/м ²	-3,8 [-4,3;-3,1]	-0,6 [-1,1;-0,3]	<0,001
Величина изменения массы тела, %	-12 [-14;-11]	-2 [-4;-1]	<0,001
Величина изменения ОТ, см	-6 [-7;-5]	-2 [-3;-1]	<0,001
Величина изменения ХС, ммоль/л	-0,7 [-1,0;-0,4]	-0,3 [-0,6;0,0]	0,007
Величина изменения ЛПНП, ммоль/л	-0,2 [-0,2;-0,1]	-0,1 [-0,3;0,1]	0,231
Величина изменения ЛПВП, ммоль/л	0,0 [0,0;0,1]	0,0 [-0,1;0,2]	0,845
Величина изменения ТГ, ммоль/л	-0,2 [-0,4;-0,0]	0,0 [-0,1;0,1]	0,006
Величина изменения кол-ва в 1 мл, млн	6 [3;10]	-1 [-6;0]	<0,001
Величина изменения живых сперматозоидов, %	2 [1;5]	-2 [-4;1]	<0,001
Величина изменения (a + b), %	3 [1;6]	-2 [-4;1]	0,001
Величина изменения нормальных форм, %	1 [1;2]	0 [-2;0]	<0,001
Величина изменения АОА эякулята, Мм-экв	1,3 [1,2;1,4]	-0,1 [-0,2;0,1]	<0,001
Величина изменения недостаточно конденсированного хроматина, %	-21 [-34;-15]	1 [-1;3]	<0,001

Примечание: Me[25%;75%], *U-критерий Манна-Уитни; Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости p<0,004.

У пациентов сравниваемых групп за 6 месяцев вмешательства были выявлены статистически значимые различия в величинах изменений ИМТ, массы тела, ОТ, количественных показателей и АОА эякулята. Однако, изменения показателей качества эякулята были клинически значимы только в отношении количества сперматозоидов и их подвижности. Еще одной проблемой являлась низкая результативность снижения массы тела у мужчин

сама по себе, клинически значимого снижения массы тела достигли лишь 48% пациентов. Нежелательные явления отсутствовали.

Учитывая представленные результаты об эффективности снижения массы тела в отношении улучшения качества эякулята, на этом этапе исследования терапия висцерального ожирения была усилена использованием препарата лираглутид. В качестве конкурентного вмешательства был выбран комплекс антиоксидантов. Исходно сравниваемые в исследовании группы были сопоставимы по всем изучаемым параметрам.

Результаты динамического обследования мужчин на фоне терапии лираглутидом представлены в таблице 9.

Таблица 9. Результаты обследования мужчин на фоне терапии лираглутидом в динамике

Показатель	Исходно (n=30)	6 мес. (n=30)	p
ИМТ, кг/м²	31,8 [30,1;33,4]	28,1 [26,5;29,7]	<0,001
Вес, кг	97 [92;100]	86 [80;89]	<0,001
ОТ, см	106 [101;116]	97 [93;101]	<0,001
ХС, ммоль/л	5,7 [4,6;6,7]	5,1 [4,6;5,6]	0,002
ЛПНП, ммоль/л	4,0 [3,1;4,7]	3,5 [3,2;3,8]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,1;1,6]	1,4 [1,2;1,6]	0,323
ТГ, ммоль/л	2,2 [1,3;2,6]	1,6 [1,2;2,0]	<0,001
Кол-во, млн в мл	55 [43;65]	57 [43;69]	0,002
Живые, %	92 [90;95]	95 [92;98]	<0,001
Подвижность (a+b), %	25 [15;36]	35 [19;52]	<0,001
Норм формы, %	5 [3;6]	6 [3;8]	<0,001
Недостаточно конденсированный хроматин, %	44 [36;48]	31 [24;39]	<0,001
АОА, Мм-экв	1,2 [0,9;1,4]	2,8 [2,0;3,1]	<0,001
Производство АФК в нативном эякуляте, СРМ x10⁵ на 10 млн клеток	6,7 [4,6;9,0]	4,7 [3,1;6,9]	<0,001
Производство АФК отмытыми сперматозоидами, СРМ x10⁷ на 10 млн клеток	1,8 [1,3;4,8]	1,8 [1,5;6,1]	0,678

Примечание: Me[25%;75%], тест Вилкоксона. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости p<0,003.

На фоне терапии лираглутидом статистически значимое снижение массы тела, уменьшение выраженности висцерального ожирения и снижение уровней холестерина, ЛПНП и ТГ сопровождалось статистически значимым увеличением АОА эякулята и снижением продукции АФК в нативном

эякуляте, а также увеличением концентрации сперматозоидов, числа живых сперматозоидов, их подвижности, морфологически нормальных форм и конденсации хроматина. Изменений продукции АФК отмытыми сперматозоидами выявлено не было.

На фоне терапии комплексом антиоксидантов изменения были менее выраженные, таблица 10.

Таблица 10. Результаты обследования мужчин на фоне терапии комплексом антиоксидантов в динамике

Показатель	Исходно (n=30)	6 мес. (n=30)	P
ИМТ, кг/м ²	31,8 [29,6;32,9]	31,6 [29,3;32,8]	0,147
Вес, кг	96 [90;104]	95 [91;105]	0,340
ОТ, см	106 [101;116]	105 [100;112]	0,133
ХС, ммоль/л	6,2 [5,6;6,9]	6,3 [5,9;6,7]	0,965
ЛПНП, ммоль/л	3,9 [3,1;4,5]	3,5 [3,2;4,2]	0,073
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,0;1,7]	1,2 [1,0;1,9]	0,156
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,2;2,9]	1,3 [1,1;2,2]	0,284
Кол-во, млн в мл	57 [43;69]	46 [35;85]	0,434
Живые, %	95 [92;98]	92 [90;94]	0,703
Подвижность (a+b), %	24 [17;28]	33 [25;47]	<0,001
Норм формы, %	4 [3;8]	5 [2;8]	0,737
Недостаточно конденсированный хроматин, %	38 [33;47]	37 [32;49]	0,689
АОА, Мм-экв	1,2 [0,9;1,4]	2,8 [1,8;3,0]	<0,001
Производство АФК в нативном эякуляте, СРМ x10 ⁵ на 10 млн клеток	5,7 [4,6;8,4]	5,9 [4,6;8,3]	0,449
Производство АФК отмытыми сперматозоидами, СРМ x10 ⁷ на 10 млн клеток	2,1 [1,4;6,4]	2,8 [1,4;6,2]	0,314

Примечание: Me[25%;75%], тест Вилкоксона. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости p<0,003.

Отмечалось только статистически значимое увеличение АОА эякулята, снижение продукции АФК в нативном эякуляте и увеличение подвижности сперматозоидов. Другие исследуемые параметры не изменились.

Проведенная терапия привела к существенной разнице в достигнутых результатах к концу шестого месяца лечения лираглутидом в сравнении с комплексом антиоксидантов, таблица 11.

Статистически значимая выраженность отмечалась в величинах изменений ИМТ, массы тела, ОТ, а также величинах изменений недостаточно

конденсированного хроматина и продукции АФК в нативном эякуляте, которые были лучше в группе лираглутида. Статистически значимых различий в изменении величин подвижности сперматозоидов и продукции АФК отмытыми сперматозоидами не отмечалось, при том, что изменение величины подвижности сперматозоидов было большим в обеих группах, а изменение величины продукции АФК отмытыми сперматозоидами было низким.

Таблица 11. Результаты сравнения изменения величин изучаемых параметров на фоне терапии

Показатель	Лираглутид (n=30)	Комплекс антиоксидантов (n=30)	p
Величина изменения ИМТ, кг/м ²	-3,7 [-4,0;-3,3]	0,0 [-0,6;0,3]	<0,001
Величина изменения массы тела, %	-12 [-12;-11]	0,0 [-2;1]	<0,001
Величина изменения ОТ, см	-8 [-12;-7]	-1 [-1;1]	<0,001
Величина изменения ХС, ммоль/л	-0,5 [-1,2;-0,1]	-0,1 [-0,4;0,5]	0,005
Величина изменения ЛПНП, ммоль/л	-0,4 [-0,9;-0,2]	-0,0 [-0,6;0,2]	0,065
Величина изменения ЛПВП, ммоль/л	0,1 [0,0;0,1]	0,0 [0,0;0,2]	0,947
Величина изменения ТГ, ммоль/л	-0,5 [-0,9;0,0]	0,0 [-0,7;0,2]	0,009
Величина изменения кол-ва, млн в мл	2 [0;4]	-2 [-4;3]	0,019
Величина изменения живых сперматозоидов, %	2 [0;4]	0 [-2;2]	0,023
Величина изменения подвижности (a+b), %	10 [1;18]	14 [3;21]	0,286
Величина изменения норм форм, %	1 [0;2]	0 [-1;1]	0,018
Величина изменения недостаточно конденсированного хроматинв, %	-13 [-15;-3]	0 [-3;2]	<0,001
Величина изменения АОА, Мм-экв	1,6 [1,4;1,8]	1,4 [0,9;1,8]	0,218
Величина изменения продукция АФК в нативном эякуляте, СРМ x10 ⁵ на 10 млн клеток	-1,8 [-2,8;-0,7]	0,0 [-0,3;0,7]	<0,001
Величина изменения продукция АФК отмытыми сперматозоидами, СРМ x10 ⁷ на 10 млн клеток	0,0 [-0,2;0,2]	0,0 [-0,2;0,9]	0,592

Примечание: Me[25%;75%], тест Вилкоксона. Множественные сравнения проводились, но поскольку отдельно оценивался каждый из исходов лечения по изменению величин исследуемых параметров, поправка Бонферрони не применялась, уровень статистической значимости p<0,003.

Пациенты, имеющие исходно повышенный уровень продукции АФК отмытыми сперматозоидами, не продемонстрировали никакой динамики в отношении показателей качества эякулята, вне зависимости от типа лечения, которое они получали, таблица 12.

Нежелательные явления в группе пациентов, получавших комплекс антиоксидантов, отсутствовали, в группе лираглутида у 11 пациентов (37%) отмечалась тошнота. Из исследования никто не выбыл.

Таблица 12. Результаты обследования мужчин с патологическим повышением АФК кислорода отмытыми сперматозоидами в динамике

Показатель	Исходно (n=14)	Динамика (n=14)	p
Кол-во, млн в мл	40 [29;49]	39 [34;47]	0,959
Живые, %	91 [90;96]	90 [90;94]	0,533
Подвижность (a+b), %	16 [12;24]	15 [11;19]	0,248
Норм формы, %	3 [2;3]	3 [2;3]	0,592
Недостаточно конденсированный хроматин, %	38 [33;44]	38 [30;46]	0,310

Примечание: Me[25%;75%], тест Вилкоксона. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,01$.

Выводы

1. Снижение АОА эякулята часто (57% (95% ДИ 47,3–66,7)) встречается при патозооспермии у мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и ассоциировано с дислипидемией.

2. Снижение массы тела более чем на 10% сопровождается улучшением качества и увеличением АОА эякулята.

3. При снижении массы тела с использованием лираглутида отмечается улучшение АОА, подвижности сперматозоидов, качества хроматина и уменьшение продукции АФК в нативном эякуляте, в то время как терапия комплексом антиоксидантов улучшает только АОА эякулята и подвижность сперматозоидов.

4. Повышенная продукция АФК отмытыми сперматозоидами ассоциирована с отсутствием динамики в отношении улучшения качества эякулята при патозооспермии у мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением.

Практические рекомендации

1. При репродуктивной реабилитации мужчин с висцеральным ожирением и патозооспермией рекомендуется исследовать АОА эякулята, а также содержание в нем АФК.

2. С целью коррекции патозооспермии у мужчин с висцеральным ожирением рекомендуется достижение клинически значимого снижения массы тела, что с хорошим влиянием на качество эякулята достигается путем использования лираглутида.

3. Использование препаратов с антиоксидантным эффектом может быть рекомендовано как вспомогательный способ коррекции астенозооспермии при сниженной АОА эякулята.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Роживанов Р. В., Бобков Д. Н., Курбатов Д. Г. Патогенетические факторы патозооспермии и нарушения антиоксидантной активности эякулята у молодых мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом // Ожирение и метаболизм.- 2019.-№15(3). С. 76-80. <https://doi.org/10.14341/omet10054>.

2. Бобков Д. Н., Роживанов Р. В., Савельева Л. В. Показатели качества эякулята, ассоциированные со снижением массы тела у молодых бесплодных мужчин с патозооспермией, постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17. — №4. — С. 340-345. <https://doi.org/10.14341/omet12679>

3. Бобков Д. Н., Роживанов Р. В. Структура патозооспермии у молодых бесплодных мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом // Сборник тезисов V Всероссийской онлайн-конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин», 17-18 октября 2020. - М.: ООО «Типография «Печатных Дел Мастер»; 2020.- С. 12.

4. Бобков Д.Н., Роживанов Р.В., Витязева И.И. Показатели качества эякулята мужчин с астенозооспермией и астенотератозооспермией на фоне лечения ожирения лираглутидом. // Ожирение и метаболизм. 2021; 18(3), С. 263-267. <https://doi.org/10.14341/omet12734>

5. Бобков Д. Н. Динамика показателей качества эякулята на фоне снижения массы тела у молодых бесплодных мужчин с висцеральным ожирением. Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2021. Т. 10. № 2 (35). С. 158-160.

6. Бобков Д. Н., Роживанов Р. В. Состояние сперматогенеза и антиоксидантной активности эякулята у молодых бесплодных мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом. // IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии». Сборник тезисов. – С. 334. Москва, 22.09.2021–25.09.2021.

7. Бобков Д. Н., Роживанов Р. В. Коррекция патозооспермии комплексом антиоксидантов в сравнении с применением лираглутида для снижения массы тела у мужчин с висцеральным ожирением. / Сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века», 5-8 сентября 2022 года – М.: 2022. – С. 37.

Список сокращений

АОА – антиоксидантная активность

АФК – активные формы кислорода

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ОТ – окружность талии

РИ – референсный интервал

ТГ – триглицериды

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХС – холестерин