

## БИОКОМПЛЕКС Андродоз® ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФЕРТИЛЬНОСТИ У МУЖЧИН

**Т. Потупчик**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,

**О. Веселова**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,

**Л. Эверт**<sup>2, 3</sup>, доктор медицинских наук,

**О. Серебрянникова**<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>2</sup>НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск

<sup>3</sup>Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова  
Министерства образования и науки РФ,

Медико-психолого-социальный институт, Абакан

<sup>4</sup>Центр репродуктивной медицины, Красноярск

**E-mail:** potupchik\_tatyana@mail.ru

*Применяемый при нарушениях фертильности у мужчин биокомплекс Андродоз® содержит все необходимые микроэлементы и витамины, участвующие в сперматогенезе. Клинические исследования показали улучшение под его влиянием количественных и качественных характеристик сперматозоидов, рост их концентрации и увеличение объема эякулята. Рассмотрены и прокомментированы вопросы эффективности и безопасности Андродоза в андрологической практике.*

**Ключевые слова:** урология, бесплодие, патозооспермия, инфертильность, антиоксидантная активность, Андродоз®.

**Б**есплодие – не только медицинская, но и социальная проблема. По данным Г.Т. Сухих [5], 16% пар в России бесплодны, что превышает критический уровень, создавая угрожающую демографическую ситуацию. В настоящее время приблизительно в 30% случаев в возникновении проблем с зачатием играет роль только мужской фактор и примерно в 20% наблюдений нарушения обнаруживаются как у мужа, так и у жены. Таким образом, мужской фактор, хотя бы частично, играет роль в 50% случаев бесплодия [1, 4]. По данным клинических и экспериментальных исследований, наиболее распространены (50%) нарушения сперматогенеза в виде идиопатической патозооспермии [7].

Сперматогенез – сложный процесс, при котором половые клетки, или сперматогонии, делятся, воспроизводя похожие на себя стволовые клетки, либо дают начало дочерним клеткам, в дальнейшем дифференцирующимся в сперматоциты. Сперматоциты дают начало линиям клеток, в конечном итоге дифференцирующимся в сперматиды и далее – в сперматозоиды. Продолжительность сперматогенеза у людей составляет около 74 дней [2, 10].

На X Конгрессе «Мужское здоровье» (Минск, 2014) отмечалось, что в последние десятилетия во всем мире ухудшается качество спермы и фертильности у мужчин. Так, при анализе эякулята в фиксированной мужской популяции (1973–1992) содержание сперматозоидов в эякуляте ежегодно уменьшалось на 2,1%, а за последние полвека количественные показатели спермограммы снизились почти в 3 раза.

Среди причин мужской инфертильности часто называют иммунные факторы, инфекционно-воспалительные за-

болевания органов мужской мочеполовой системы, варикоцеле, аномалии развития семявыносящих путей, системные заболевания. Антибиотикотерапия при воспалительных процессах может влиять на сперматогенез и другие параметры спермы.

В ряде исследований демонстрируется негативное влияние антибиотиков как на сперматогенез, так и на фертильность мужчин в целом [22]. Так, под влиянием воздействия некоторых фторхинолонов на сперматозоиды происходило ухудшение показателей спермы. Это проявлялось снижением количества эякулята, подвижности и концентрации сперматозоидов, значительным сокращением выработки лактатдегидрогеназы тканью яичка. Данные эффекты были дозозависимыми [17]. Токсическое воздействие на репродуктивную систему оказывал ципрофлоксацин, снижая концентрацию сперматозоидов, их подвижность и жизнеспособность. Ципрофлоксацин вызывал существенное уменьшение числа сперматогенных клеток в семенных канальцах [21]. В другом исследовании [18] показано, что после приема гентамицина и офлоксацина значительно снижалась масса яичка, его придатка и семенных пузырьков, отмечалось неблагоприятное воздействие на параметры спермы и мужской репродуктивной системы.

Возможно негативное влияние на сперматогенез гиперпродукции сперматозоидами активных форм кислорода, вызывающих окислительный стресс. Процессы нарушения окислительно-восстановительного равновесия клеток (так называемого редокс-статуса) описаны в свободнорадикальной теории старения, основные положения которой сформулированы D. Harman в 1950-х годах [20]. Согласно этой теории, клеточный редокс-статус поддерживается благодаря постоянному притоку энергии, а его нарушение приводит к повышению уровня токсичных реактивных форм кислорода, таких как пероксиды и свободные радикалы. В результате несостоятельности антиоксидантной системы организма (т.е. преобладания окислительных реакций над восстановительными) клетки подвергаются воздействию чрезмерных концентраций молекулярного кислорода или его активных форм (свободных радикалов). Вследствие окислительного стресса страдают эндоплазматический ретикулум и комплекс Гольджи, принимающие непосредственное участие в синтезе белка. Окислительный стресс может повреждать клеточные мембраны, затрудняя поступление питательных веществ и коммуникацию клетки, а также нарушает ее защитную функцию, что делает клетку восприимчивой к инфекционным агентам и другим негативным факторам. Наконец, чрезмерные окислительные реакции способны нанести урон ядерной ДНК, в результате чего поврежденная ДНК мутирует. Это приводит к гибели клетки или ее неконтролируемому делению [20].

Таким образом, при наличии инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта неблагоприятное воздействие на мужскую репродуктивную систему оказывают, с одной стороны, инфекционно-воспалительный процесс, вызывающий окислительный стресс, проявляющийся повреждением структуры сперматозоидов, с другой – антибактериальная терапия, также сопровождающаяся снижением репродуктивного потенциала пациентов [13].

В ряде работ рассматривается роль антиоксидантов в восстановлении мужской фертильности. Они уменьшают образование свободных радикалов за счет восполнения на орбитах атомов недостающих электронов (т.е. являются донорами),

не превращаясь при этом в такие же свободные радикалы. Антиоксидантная активность одних и тех же веществ может различаться. А. Zini и соавт. [24] установили, что наибольшей антиоксидантной активностью обладают карнитин, ретинол (витамин А), аскорбиновая кислота (витамин С) и цинк. Другие авторы [19, 24] считают необходимыми дальнейшие исследования для выявления преимуществ одних антиоксидантов перед другими.

В любом случае сочетание веществ, препятствующих окислительному стрессу, обуславливает более выраженный результат, чем их применение по отдельности. По этой причине в последнее время для терапии и профилактики мужской инфертильности применяются различные многокомпонентные биопрепараты, состоящие, как правило, из витаминов, микроэлементов, аминокислот, а также энзимов, пробиотиков, натуральных липидов и экстрактов растений.

Одним из таких биопрепаратов является АндроДоз®. В его состав входит 9 веществ с улучшающими качество спермы свойствами: L-аргинин, L-карнитин, коэнзим Q<sub>10</sub>, L-карнозин, селенметионин, пурамекс (puramex) ZN (лактат цинка), глицирризиновая кислота, витамин Е (токоферол), витамин А (ретинол). Основные компоненты для изготовления АндроДоза производятся швейцарской компанией DSM Nutritional Products и имеют высокую степень очистки (проходят молекулярную дистилляцию, которая позволяет удалять примеси тяжелых металлов).

Аргинин (2-амино-5-гуанидинпентановая кислота) – условно заменимая аминокислота. До 80% аргинина содержится в белках семенной жидкости, а его дефицит может быть причиной патозооспермии. Аргинин стимулирует синтез тестостерона у мужчин, а его комбинация с α-кетоглюкоратом значительно повышает уровень оксида азота и поэтому оказывает более выраженное действие.

Карнитин (витамин B<sub>11</sub>) является особой витаминоподобной аминокислотой. Еще в 1905 г. русские исследователи П.З. Кримберг и В.С. Гулевич впервые выделили из экстракта мышечной ткани карнитин (лат. *carnis* – мясо). В 1959 г. было установлено значение карнитина для процессов окисления жирных кислот. Однако метаболическая роль этого биологически активного вещества была достаточно полно изучена лишь в последние десятилетия. Потребность в карнитине индивидуальна (в среднем 200–500 мг/сут для взрослого человека) и значительно повышается (в 4–20 раз) при умственных, физических и эмоциональных нагрузках, заболеваниях и функционально особых состояниях. Известно, что обычный рацион покрывает потребность в карнитине наполовину. Таким образом, очевидна необходимость использования дополнительных источников карнитина.

Биологически активным является природный L-стереоизомер карнитина, поэтому в качестве пищевой добавки или лекарственного препарата должен применяться только L-карнитин. Он практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, и прием препаратов L-карнитина может обеспечить оптимальную физиологическую потребность. В секрете предстательной железы должна быть достаточная концентрация карнитина, необходимая для нормального функционирования мужской репродуктивной системы. Карнитин играет важную роль в созревании сперматозоидов (его концентрация у мужчин с бесплодием достоверно ниже, чем при нормальной фертильности).

Карнозин ( $\beta$ -аланилгистидин) является дипептидом. Он участвует в поддержании на физиологическом уровне концентрации водородных ионов, ионов меди, цинка, железа, а также оказывает антиоксидантное действие.

Коэнзим Q (убихинон) близок по строению к витаминам группы K и присутствует в большинстве тканей человеческого организма. Он обладает антиоксидантными свойствами и защищает клетки от негативного действия свободных радикалов, обеспечивает организм энергией, повышает выносливость при высоких физических нагрузках, способен замедлять процесс старения, поддерживая способность клеток вырабатывать энергию. Назначение коэнзима Q<sub>10</sub> мужчинам с идиопатической патозооспермией приводит к увеличению количества подвижных сперматозоидов.

Глицерризиновая кислота содержится в корне солодки и по строению напоминает молекулы гормонов, вырабатываемых корковым слоем надпочечников (кортизона и др.). Оказывает антиоксидантное, антипролиферативное, антигистаминное и противовирусное действие, а также стимулирует регенерацию тканей.

Цинк служит кофактором более чем в 20 ферментативных реакций организма, в частности ферментной системы супероксиддисмутазы, которая катализирует реакцию диспропорционирования свободных радикалов. Ионы цинка необходимы для проявления активности гидролаз (фосфатазы, пептидазы, киназы), которые участвуют, в частности, в переносе фосфатона и играют важную роль в метаболизме нуклеиновых кислот, белков, жиров, углеводов, жирных кислот и гормонов (в том числе половых).

Селенметионин — активированная форма селена, жизненно необходимого микроэлемента, входящего в состав ряда гормонов и ферментов, связанных практически со всеми органами и системами организма человека. Ионы селена являются кофактором ферментной системы глутатионпероксидазы, которая разлагает перекись водорода за счет одновременного окисления восстановленного глутатиона. Селен важен для сосудов, зрения, иммунитета, сердца и для мужского здоровья (способствует профилактике бесплодия и рака предстательной железы), способен защищать сперматогенез при острых и хронических интоксикациях.

Витамин E (токоферол) — важнейшее природное соединение производных токола. Антиоксидантное действие связано с наличием в молекуле тиольной группы, которая конкурирует с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами белков клеточной мембраны за супероксидрадикалы и с активацией антирадикальных ферментов — супероксиддисмутазы и каталазы, антиперекисного фермента глутатионпероксидазы, способствует более экономному расходу эндогенного антиоксиданта —  $\alpha$ -токоферола, тормозит образование промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — диеновых конъюгатов, триенкетонных и малонового диальдегида [14]. Токоферол относится к внутриклеточным антиоксидантам, обеспечивает созревание половых клеток, активизирует сперматогенез.

Под названием «витамин A» объединена группа близких по химическому строению веществ, которая включает ретинол (витамин A<sub>1</sub>), дегидроретинол (витамин A<sub>2</sub>), ретиналь (альдегид витамина A<sub>1</sub>) и ретиноевую кислоту. Витамин A является важным элементом антиоксидантной системы, защищающим клеточные мембраны от окисления. Выявлена положительная взаимосвязь между уровнем витамина A в сывороточной жидкости и подвижностью сперматозоидов, между

уровнем потребления с пищей каротиноидов и концентрацией сперматозоидов. Отмечены взаимосвязь и взаимовлияние витамина A и цинка, которые значительно усиливают антиоксидантное действие.

Эффективность и безопасность применения АндроДоза подтверждены рядом клинических исследований. Так, в 2013 г. группой исследователей под руководством А.А. Камалова проведено многоцентровое клиническое исследование в 9 клинических центрах России с целью определения возможности использования АндроДоза для коррекции патоспермии и оценки его безопасности у пациентов с различными причинами и вариантами патоспермии, включая идиопатическую. При назначении курса добавки АндроДоз® при различных вариантах патозооспермии у 87,6% пациентов статистически значимо улучшался качественный состав эякулята. АндроДоз® оказался эффективным и безопасным средством лечения патозооспермии как с наличием иммунологического фактора, так и без него. Состав данного комплекса универсален, что обеспечивает его широкое влияние на поврежденные звенья сперматогенеза. АндроДоз® может быть рекомендован в качестве 1-й линии эмпирической терапии при идиопатической патозооспермии. При планировании зачатия естественным путем рекомендуется принимать антиоксидантные комплексы от 1 до 12 мес (оптимально начинать прием за 3 мес до предполагаемого оплодотворения и продолжать его до наступления беременности). АндроДоз® также целесообразно назначать в процессе подготовки к вспомогательным репродуктивным технологиям (экстракорпоральное оплодотворение — ЭКО, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида — ИКСИ) для повышения эффективности процедуры. Длительность курса — 1 мес; прием следует начинать не позднее чем за 1 мес до проведения процедуры. Применение АндроДоза хорошо переносилось пациентами и не сопровождалось развитием нежелательных явлений, что позволяет применять его в течение длительного времени, а также проводить повторные курсы при наличии положительного клинического эффекта [8, 11].

Проведенное в 2014 г. на кафедре клинической андрологии Российского университета дружбы народов исследование под руководством И.В. Виноградова и Е.С. Дендербера показало, что применение АндроДоза у пациентов с идиопатической патоспермией в течение 3 мес приводит к увеличению объема эякулята на 45,7%, концентрации сперматозоидов — на 18,5%, общей их подвижности — на 33,7%, активной подвижности — на 38,4% и количества морфологически нормальных форм на — 50%. На основании полученных результатов сделан вывод о фертилизующем эффекте АндроДоза, что позволяет рекомендовать его для применения в андрологической практике. Отмечено также, что 1 таблетка АндроДоза содержит практически все вещества, необходимые для лечения мужской инфертильности, что делает удобным прием данного биокомплекса для пациентов [6].

Результаты клинического исследования, проведенного в Алматы (Казахстан) [3], позволяют утверждать, что применение АндроДоза в комплексном лечении нарушений фертильности приводит к нормализации функции клеток Лейдига, достоверному улучшению показателей эякулята, а также улучшению качественных показателей спермограммы. Использование АндроДоза пациентами с патоспермией на фоне хронического бактериального простатита и состояния после варикоцелеэктомии высокоэффективно и позволяет до-

бываться положительных результатов лечения 92% пациентов. Безопасность Андродоза подтверждена также отсутствием побочных реакций при его применении.

Под руководством А.И. Неймарка в 2013 г. проведено исследование по применению Андродоза у мужчин с доказанным нарушением фертильности [12]. Средняя продолжительность бесплодия в браке составляла 4,5 года. Продолжительность исследования – 90 дней: 30 дней терапии с последующим наблюдением в течение 60 дней. В основной группе пациенты получали Андродоз® по 4 капсулы в день, в группе сравнения – L-карнитин (по 300 мг 2 раза в сутки). У принимавших Андродоз® отмечалось достоверное увеличение объема эякулята на 78,3%, что превысило показатель в группе сравнения (13,6%) в 5,75 раза. Количество подвижных форм сперматозоидов повысилось в 2 раза, в то время как после терапии L-карнитином – лишь в 1,36 раза. Улучшение основных параметров эякулята при приеме препарата Андродоз® позволяет использовать его в подготовке пациентов с идиопатической формой бесплодия к программе вспомогательных репродуктивных технологий – ЭКО, ИКСИ [12].

Исследования по применению биологически активного комплекса Андродоз® были проведены также Научно-исследовательским институтом урологии под руководством О.Б. Жукова (Москва, 2012) [9], Омской государственной медицинской академией под руководством А.Ю. Цуканова (2014) [16] и подтвердили, что применение Андродоза при ВБМТ способствует скорейшему улучшению показателей спермы, оказывает положительное влияние на сперматогенез, способствует восстановлению параметров эякулята в послеоперационном периоде в более короткие сроки.

Исследование на базе Астраханской государственной медицинской академии под руководством А.А. Проскурина (2013) показало, что применение биологически активного комплекса Андродоз® у пациентов с идиопатическим бесплодием и патоспермией в виде астено- и олигозооспермии оказывает потенцирующее действие на репродуктивную систему мужчины, способствуя улучшению показателей спермограммы более выражено по сравнению с комплексной терапией отдельными препаратами L-карнитина + цинк + витамины А и Е [15].

Таким образом, применение Андродоза, содержащего все необходимые компоненты, наиболее оправданно на этапе стимуляции сперматогенеза; он может быть базисным препаратом при нарушениях фертильности у мужчин.

## Литература

1. Абоян И.А., Павлов С.В., Митусов В.В. Лечебно-диагностический алгоритм хронического простатита. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы / М., 2004; 25.
2. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Макаров О.В. Патогенетическая терапия хронического абактериального простатита. Материалы пленума правления Российского общества урологов / М., 2004; 231–2.
3. Алчинбаев М.К., Медеубеков У.Ш., Хусаинов Т.Э. и др. Новые подходы к лечению патоспермии // Урология. – 2013; 2: 46–9.
4. Алчинбаев М.К., Хусаинов Т.Э. Лечение мужского бесплодия. Монография / Алматы, 2012.
5. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство. Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2-е изд., испр. и доп. / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

6. Дендеберов Е.С., Виноградов И.В. Андродоз для фертилизации больных с идиопатической патоспермией // Эффективная фармакотерапия. – 2014; 41 (4).
7. Долгов В.В., Луговская С.А., Фанченко Н.Д. Амбулаторная диагностика мужского бесплодия / М.: Триада, 2006.
8. Дорофеев С.Д., Ефремов Е.А., Симаков В.В. Терапия идиопатической патоспермии // Эффективная фармакотерапия. – 2015; 18 (2).
9. Жуков О.Б., Уколов В.А., Жуков А.А. Комплексная терапия патоспермии у больных после рентгенэндоваскулярной склеротерапии тестикулярных вен // Андрология и генитальная хирургия. – 2012; 4: 70–7.
10. Зоркин С.Н., Чеботаев И.Л. Этапы формирования репродуктивной системы у мальчиков // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2006; 35: 3.
11. Камалов А.А., Чалый М.Е., Епифанова М.В. Эмпирические подходы к лечению мужского бесплодия // Эффективная фармакотерапия (спец. «Урология»). – 2015; 27.
12. Неймарк А.И., Клепикова И.И., Неймарк Б.А. и др. Применение препарата Андродоз у мужчин с нарушением фертильности // Андрология и генитальная хирургия. – 2013; 4: 49–52.
13. Попова А.Ю., Гамидов С.И., Овчинников Р.И. Использование антиоксидантов в комбинированной терапии мужского бесплодия при воспалительных заболеваниях // Эффективная фармакотерапия. – 2015; 35 (4).
14. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. и др. Применение цитопротектора тиотриазолин в кардиологической практике // Врач. – 2015; 5: 52–4.
15. Проскурин А.А., Голубкин Е.А., Поливин П.А. и др. Сравнительная оценка эффективности комплексной терапии идиопатического бесплодия // Проблемы репродуктологии. – 2013; 6: 65–6.
16. Цуканов А.Ю., Ляшев Р.В. Варикозная болезнь малого таза как причина патоспермии и пути ее коррекции // Андрология и генитальная хирургия. – 2014; 2: 74–80.
17. Abd-Allah A., Aly H., Moustafa A. Adverse testicular effects of some quinolone members in rats // Pharmacol. Res. – 2000; 41 (2): 211–9.
18. El-Bahrawy K., El-Hassanein E., Kamel Y. Comparison of gentamycin and ciprofloxacin in dromedary camels' semen extender // World J. Agric. Sci. – 2010; 6 (4): 419–24.
19. Jabs T. Reactive oxygen intermediates as mediators of programmed cell death in plants and animals // Biochem. Pharmacol. – 1999; 57 (3): 231–45.
20. Harman D. Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954–2000 // Biogerontology. – 2009; 10 (6): 773–81.
21. Khaki A., Heidari M., Ghaffari Novin M. et al. Adverse effects of ciprofloxacin on testis apoptosis and sperm parameters in rats // Iran. J. Reprod. Med. – 2008; 6: 71–6.
22. Olayemi F. A review on some causes of male infertility // Afr. J. Biotechnol. – 2010; 9 (20): 2834–42.
23. Showell M., Brown J., Yazdani A. Antioxidants for male subfertility // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011; 1: CD007411.
24. Zini A., Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? // Asian J. Androl. – 2011; 13 (3): 374–81.

## THE BIOCOMPLEX AndroDoz® IN IMPAIRED MALE FERTILITY

**T. Potupchik**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **O. Veselova**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **L. Evert**<sup>2,3</sup>, MD; **O. Serebryannikova**<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup>Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk

<sup>3</sup>Medical and Psychosocial Institute, N.F. Katanov Khakass State University, Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Abakan

<sup>4</sup>Center for Reproductive Medicine

*The biocomplex AndroDoz® used to treat impaired male fertility contains all necessary trace elements and vitamins involved in spermatogenesis. Clinical trials have indicated that the drug improves the qualitative and quantitative characteristics of sperm, increases its concentration and ejaculate volume. The efficiency and safety of AndroDoz in andrological practice are considered and commented.*

**Key words:** urology, infertility, pathozoospermia, antioxidant activity, AndroDoz®.