

Фармакотерапія спермопатії, що спричинена екзогенним надходженням кадмію, за допомогою андрогелю

С.П. Кустова, Є.М. Коренєва, Н.О. Карпенко, Н.М. Бречка, Н.П. Смоленко, С.С. Ричкова, М.О. Бойко

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

У дослідженні проведено вивчення спроможності андрогелю коригувати порушення сперматогенезу, які виникли внаслідок надходження кадмію. Об'єктом дослідження були спермопатії, корекція гіпофертильності особин чоловічої статі. Застосовували фізіологічні, цитологічні, статистичні методи дослідження.

Установлено, що надходження кадмію хлориду до організму (0,05 мг на 1 кг маси тіла) призводить до патології сперматогенезу, яка проявляється збільшенням відсотка нерушливих сперматозоїдів та супроводжується зростанням маси надниркових залоз. При застосуванні андрогелю для експериментальної спермопатії внаслідок надходження кадмію препарат позитивно впливає на сперматогенез, а саме, підвищує відсоток рушливих форм сперматозоїдів. Нанесення андрогелю сприяє відновленню нормальної маси надниркових залоз у щурів, яким вводили кадмію хлорид.

Ключові слова: патологія сперматогенезу, корекція гіпофертильності особин чоловічої статі, фармакотерапія в андрології.

Сучасна екологічна ситуація часто зумовлює розвиток гіпофертильності чоловіків неясного генезу, частим симптомом якої є патоспермія (астено- або олігозооспермія) [1]. Репродуктивна система чоловіків зазнає потужного впливу різноманітних шкідливих чинників, серед яких певне місце посідають важкі метали, зокрема кадмій [2, 3]. За таких умов не тільки змінюється якість життя, але й знижується репродуктивний потенціал особини, погіршуються параметри спермограми: стрімко зменшується кількість сперматозоїдів і збільшується відсоток морфологічно змінених та нерушливих або слабкорушливих статевої клітин. Такий стан потребує корекції задля відновлення фертильності. Перелік засобів лікування спермопатій досить обмежений, особливо якщо це стосується топічних засобів, які часто бувають потрібні пацієнтам із розладами травлення, всмоктування тощо. Наразі, варіювання способів надходження лікарських речовин до організму здатне посилювати терапевтичний ефект або усувати небажану побічну дію, притаманну самим препаратам або шляхам їх введення. Зокрема відомо, що стероїдні гормони негативно впливають на функціонування печінки та серцево-судинної системи [4]. До того ж дуже важливим є той факт, що трансдермальний шлях введення дозволяє уникнути пікових підвищень концентрації тестостерону в крові, які виникають після ін'єкцій, та рівнів гормону, що перевищують фізіологічні в печінці, при пероральному вживанні андрогенів. Вважають, що з гелю при топічному застосуванні чоловічих статевої гормонів у шкіру проникає значна кількість андрогенних компонентів, які сприяють досягненню необхідної концентрації їх у плазмі, але при цьому інтоксикаційної дії на печінку, що іноді відбувається при пероральному вживанні, вдається уникнути [5].

Тому на сьогодні актуальним є застосування засобів для топічного використання, зокрема, й для лікування пацієнтів з порушеним сперматогенезом. Для експериментальної терапії кадмій-індукованої патоспермії було обрано м'яку лікарську форму тестостерону, яку використовують на шкірно – андрогель.

Мета роботи: вивчення спроможності андрогелю коригувати порушення сперматогенезу, які виникли внаслідок надходження кадмію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні вивчали спермопатії та корекцію гіпофертильності особин чоловічої статі.

Дослідження проводили на щурах-самцях популяції Вістар масою 300–350 г відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» [6].

Експериментальне порушення сперматогенезу спричинювали одноразовою підшкірною ін'єкцією 0,025% розчину кадмію хлориду в дозі 0,05 мг/кг маси тіла (група Патоспермія). Лікування починали через 2 доби: щурам один раз на день протягом 48–50 діб наносили м'який лікарський засіб андрогель (група Андрогель) у терапевтично ефективній дозі, враховуючи видовий коефіцієнт чутливості [7].

Андрогель – 1% гель для зовнішнього застосування, що містить 10 мг тестостерону в 1 г препарату, засіб використовують при розладах репродуктивної системи у чоловіків [8].

Контролем слугували інтактні тварини відповідного віку (група Контроль).

Після закінчення експерименту самців знеживлювали шляхом декапітації, визначали масу тіла та органів, а саме: сім'яників та їх придатків, сім'яних пухирців, вентральної частини передміхурової залози, надниркових залоз, гіпофіза, загруднинної залози, селезінки). У щурів досліджували сперматогенез: використовуючи суспензію епідидимальних сперматозоїдів, визначали концентрацію спермів, їх рушливість та відсоток патологічних форм за допомогою камери Горяєва за загальноприйнятою методикою [9], розраховували концентрацію морфологічно нормальних сперматозоїдів [10]. Результати піддослідних груп порівнювали з даними, що були отримані при вивченні інтактних тварин та щурів, яким вводили кадмію хлорид, але експериментальну терапію не проводили. Дані обробляли методом множинних порівнянь з використанням критерію Q Дана [11]. Відмінності між групами вважали вірогідними при прийняттю рівні статистичної значущості $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження довели, що одноразове введення кадмію хлориду спричиняло у тварин експериментальну патоспермію, що проявлялося в першу чергу значущим змен-

Таблиця 1

Показники спермограм самців, які отримували експериментальну терапію, п 5-6 ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Показник	Інтактний контроль	Патоспермія	Андрогель
Концентрація сперматозоїдів, млн/мл	44,0±3,5	40,0±4,7	38,7±3,4
Рухливість, %	71,6±5,8	43,2±9,6 ¹	66,0±6,0 ²
Патологічні форми, %	20,4±2,4	22,5±1,7	15,7±2,8 ²
Концентрація морфологічно нормальних сперматозоїдів, млн/мл	34,7±1,9	30,9±4,2	32,3±2,2

¹ - статистично значущі відмінності від групи Інтактні (P≤0,05);

² - статистично значущі відмінності від групи Патоспермія (P≤0,05)

Таблиця 2

Показники маси тіла та органів самців, які отримували експериментальну терапію, п 5-6, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Показник	Інтактні	Патоспермія	Андрогель
Маса тіла, г	322,5±11,1	340,0±31,1	325,8±30,6
Сім'яники, мг	3527,5±281,2	3760,0±305,5	3266,7±413,1
Придатки сім'яників, мг	1305,0±55,0	1398,0±74,2	1188,2±75,9
Сім'яні пухирці, мг	710,08±24,0	714,0±48,4	684,0±86,8
Вентральна простата, мг	580,5±58,0	670,0±60,4	582,2±85,0
Надниркові залози, мг	32,3±4,4	55,6±5,2 ¹	39,2±4,5 ²
Загруднинна залоза, мг	169,3±28,0	231,8±24,9	156,5±10,1 ²
Гіпофіз, мг	9,0±0,6	8,2±1,2	10,2±0,3
Селезінка, мг	1067,5±58,2	1070,0±68,2	911,7±120,4

¹ - статистично значущі відмінності від групи Інтактні (P≤0,05);

² - статистично значущі відмінності від групи Патоспермія (P≤0,05)

шенням одного з важливих якісних показників спермограми, а саме – рухливості сперміїв. Цей показник зменшився майже у 1,7 разу у порівнянні з групою інтактних щурів – 43,2±9,6% проти 71,6±5,8% у контролі (P<0,05), в той час як інші параметри спермограми залишалися на рівні даних групи Контроль (табл. 1).

У групі щурів, яких піддавали дії препарату для топічного використання – андрогель, параметри спермограм статистично значуще не відрізнялися від таких у інтактних тварин (див. табл. 1). Тим самим на експериментальній моделі патоспермії внаслідок слабкої кадмієвої інтоксикації підтверджено, що тестостерон у разі нашкірного нанесення у вигляді гелю позитивно впливає на сперматогенез, а саме: підвищує відсоток рухливих форм сперматозоїдів та навіть знижує кількість їхніх патологічних форм, яка не змінювалась при обробленні кадмієм.

Наступним кроком дослідження було вивчення інтегральних показників стану організму, в цілому, та репродуктивної системи самців, до яких належать маса тіла та органів (табл. 2).

Із даних табл. 2 видно, що після закінчення випробувань (через 50 діб) маса тіла щурів усіх піддослідних груп коливалась в межах від 300,3±16,6 г до 340,0±31,1 г, тобто, була на рівні початкових її значень. Вимірювання маси таких органів, як сім'яники, їхні придатки, сім'яні пухирці та гіпофіз у цих самців після закінчення досліду також не розрізнялися між собою. Однак у тварин з експериментальною патологією (група Патоспермія) підвищувалась маса надниркових залоз на 72%, що свідчить про несприятливий вплив введення кадмію хлориду на організм та функціонування гіпофізарно-гонадно-наднирково-залозової системи.

За умов застосування андрогелю відзначено зменшення маси надниркових залоз на 30% по відношенню до самців з кадмієвою патоспермією. До того ж нанесення андрогелю впливало на масу загруднинної залози, яка зменшувалась у порівнянні з даними групи Патоспермія і дорівнювала нормальним величинам. І цей феномен може стати в нагоді при деяких станах організму.

Препарат андрогель призначають у разі гіпофункції статевих залоз та гіпогеніталізму, тобто, при недорозвиненні статевих органів та вторинних ознак статі, первинному або вторинному гіпогонадизмі, а також андропаузі та гінекомастії чоловіків. Однак серед призначень лікарського засобу нема такого, як лікування спермопатій. Можливо, це пов'язано з тим, що застосування екзогенних андрогенів залежно від дози затримує вивільнення ендogenous тестостерону. При застосуванні високих доз екзогенних андрогенів сперматогенез може пригнічуватися [12]. За нашими спостереженнями пригнічення сперматогенезу не відбувається при використанні андрогелю протягом циклу сперматогенезу (48–50 діб) у щурів при індукції патоспермії екзогенним введенням кадмію, а, навпаки, показники спермограми поліпшуються (див. табл. 1). На нашу думку, це можна пояснити, що застосована модель відповідає характеристикам первинного гіпогонадизму з недостатністю ендogenous тестостерону [13, 14]. У цьому випадку використання андрогелю для лікування спермопатій обґрунтовано хімічним складом даної м'якої форми, до якого входить чоловічий статевий гормон.

Деякі засоби інтимної гігієни та косметики (форма мазі), зокрема, крем *Hodenksalbe* (для чоловіків) застосовують

шляхом нанесення на яєчки [15]. Однак для препарату андрогель такий шлях не рекомендований через можливе подразнення шкіри внаслідок входження до лікарської форми етилового спирту.

Однак у нашому експерименті ми застосували саме такий спосіб нанесення андрогелю. Насправді, ми спостерігали деяке почервоніння шкіри мошонки. Але, враховуючи позитивний вплив засобу на спермограму, ми вважаємо за доцільне створення нових м'яких лікарських форм топічно-використання для корекції спермопатій [16].

Стреси, хімізація побуту, надмірне вживання алкоголю та тютюнопаління, яке є основним шляхом потрапляння кадмію до організму, гіподинамія тощо знижують здатність сім'яників до нормального сперматогенезу, провокують порушення цього процесу, призводять до зниження репродуктивного потенціалу особи. Тому пошук засобів корекції

спермопатій є дуже актуальним, гідне місце в ряду фармацевтичних засобів повинні посідати й топічні форми.

ВИСНОВКИ

Надходження кадмію хлориду до організму (0,05 мг на 1 кг маси тіла) призводить до патології сперматогенезу, яка проявляється збільшенням відсотка нерухоливих сперматозоїдів та супроводжується збільшенням маси надниркових залоз.

Андрогель при застосуванні у щурів із спермопатією внаслідок надходження кадмію позитивно впливає на сперматогенез, а саме – підвищує відсоток рухоливих форм сперматозоїдів.

Застосування андрогелю сприяє відновленню нормальної маси надниркових залоз у щурів, яким вводили кадмію хлорид.

Фармакотерапия спермопатии, что вызвана экзогенным поступлением кадмия, с помощью андрогеля

С.П. Кустова, Е.М. Коренева, Н.А. Карпенко, Н.М. Бречка, Н.П. Смоленко, С.С. Рычкова, М.О. Бойко

В исследовании проведено изучение выявления возможности корректировать нарушения сперматогенеза, которые вызваны поступлением в организм кадмия, при помощи андрогеля. Объектом исследования были спермопатии, коррекция гипопфертильности особей мужского пола. Использовали физиологические, цитологические, статистические методы исследования.

Установлено, что поступление кадмия хлорида в организм (0,05 мг на 1 кг массы тела) приводит к патологии сперматогенеза, которая проявляется увеличением процента неподвижных сперматозоидов и сопровождается ростом массы надпочечников. При применении андрогеля при экспериментальной спермопатии (в результате поступления кадмия) препарат положительно влияет на сперматогенез, а именно, повышает процент подвижных форм сперматозоидов. Нанесение андрогеля способствует возобновлению нормальной массы надпочечников у крыс, которым вводили кадмия хлорид.

Ключевые слова: патология сперматогенеза, коррекция гипопфертильности особей мужского пола, фармакотерапия в андрологии.

The pharmacotherapy of the spermopathy which is caused an exogenous receipt of Cadmium by Androgel

S.P. Kustova, E.M. Koreneva, N.O. Karpenko, N.M. Brechka, N.P. Smolyenko, S.S. Rychkova, M.O. Boyko

Purposes: study of Androgel ability to correct violations of spermatogenesis which is arose up at a receipt Cadmium. Objects of the study: spermopathy, correction of hypofertility of males. Methods: physiological, cytological, statistical.

It shows that the receipt of cadmium chloride to the organism results in pathology of spermatogenesis which shows up the increase of percent of unmobile spermatozoa and accompanied growth of mass of the adrenal glands. The correction by Androgel of experimental spermopathy (as a result of receipt Cadmium) positively influences on spermatogenesis, namely promotes the percent of mobile forms of spermatozoa. Treatment of Androgel is normalized the mass of adrenal glands of rats that cadmium chloride was entered.

Key words: pathology of spermatogenesis, correction of hypofertility of males, pharmacotherapy in andrology.

Сведения об авторах

Кустова Светлана Петровна – ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», 61002, г. Харьков, ул. Артема, 10; тел.: (057) 700-45-38. E-mail: farmtechlab@mail.ru

Коренева Евгения Михайловна – ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», 61002, г. Харьков, ул. Артема, 10; тел.: (057) 700-45-38. E-mail: Eugenia_koreneva@mail.ru

Карпенко Нина Алексеевна – ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», 61002, г. Харьков, ул. Артема, 10; тел.: (057) 700-45-38. E-mail: nina_karpenko@mail.ru

Бречка Наталия Михайловна – ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», 61002, г. Харьков, ул. Артема, 10; тел.: (057) 700-45-38. E-mail: natalia_iper@msil.ru

Смоленко Наталия Павловна – ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», 61002, г. Харьков, ул. Артема, 10; тел.: (057) 700-45-38. E-mail: smtaska@mail.ru

Рычкова Софья Сергеевна – ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», 61002, г. Харьков, ул. Артема, 10; тел.: (057) 700-45-38. E-mail: Sofiyasr@mail.ru

Бойко Марина Александровна – ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», 61002, г. Харьков, ул. Артема, 10; тел.: (057) 700-45-38. E-mail: farmtechlab@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нікітін О.Д. Андрологічні аспекти безплідного шлюбу: стан проблеми, епідеміологія (огляд літератури) [Текст] / О.Д. Нікітін // Здоров'я чоловіки. – 2010. – № 3. – С. 108–116.
2. Ермишкин А.В. Фармакобіохімічна корекція порушеного сперматогенезу при інтоксикації хлоридом кадмію в експерименті [Текст]: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 03.00.04 / Ермишкин Алексей Вячеславович; Рязанский гос. мед. ун-т. – Рязань, 2004. – 20 с.
3. Проблеми чоловічого здоров'я та засоби його корекції [Текст] / Є.М. Коренева, Н.А. Карпенко [та ін.] // Здоров'я чоловіки. – 2011. – Т. 1, № 36. – С. 87–90.
4. Мужской гипогонадизм: современные подходы к диагностике и терапии [Текст] // 100 избранных лекций по эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. – Харьков, 2009. – С. 548–560.
5. Андрактим Гель [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://andracetim.ru/andracetim>
6. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах [Текст] // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
7. Рыболовлев Ю. Р. Прогнозирование действия ксенобиотиков на человека [Текст] / Ю.Р. Рыболовлев // Фармакология и токсикология

- гия. – 1991. – № 1. – С. 110–114.
8. Компендиум 2009. Лекарственные препараты [Текст]: в 2 т / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2009. – Т. 1. – 1026 с.; Т. 2. – 1208 с.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів [Текст] : методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. – К.: [б. в.], 2001. – 678 с.
10. Интегральная оценка репродуктивной функции самцов лабораторных животных [Текст] / Н.О. Карпенко, В.В. Талько, С.Т. Омельчук, С.С. Лапта // Український біофармацевтичний журнал. – 2011. – Т. 2, № 13. – С. 64–68.
11. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
12. Інструкція для медичного застосування препарату Андріол ТКтм (Andriol® TC™ [Електронний ресурс] / Режим доступа: <http://mozdocs.kiev.ua/liikiview.php?id=11343>
13. Jurasovič J. Semen quality and reproductive endocrine function with regard to blood cadmium in Croatian male subjects [Text] / J. Jurasovič, P. Cvitkovič, A. Pizent [et al.] // Biometals. – 2004. – Vol. 17, № 6. – С. 735–743.
14. Reproductive and Endocrinological Features of male rats after treatment with cadmium chloride [Text] / S.K. Saksen., L. Danlgren, I.F. Lau, M.C. Chang // Biology of reproduction. – 1977. – № 16. – P. 609–613.
15. Мазь для семенника «Ходен-зальбе» [Електронний ресурс] / Режим доступа: <http://www.sex-shop.kh.ua/MIL1.html>
16. Пат. 65485 UA, МПК (2006.01) А61К 9/06. Спосіб одержання м'якої лікарської форми 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)аміду цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти [Текст] / С.П. Кустова, О.Л. Івахненко, М.О. Бойко [та ін.] (UA); заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України» (UA). – № у 2011 05566; заявл. 04.05.2011; опубл. 12.12.2011, Бюл. № 23. – 4 с.

Определение уровня С-реактивного протеина у пациентов с опухолями почек как маркер выживаемости

П.М. Клименко, А.В. Сагоконь

КРУ КТМО «Университетская клиника» ОСП КБ им. Семашко, г. Симферополь

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Рак почки занимает двенадцатое место в структуре летальности от онкологических заболеваний и первое – среди всех злокачественных новообразований в урологии. Эффективный подход к прогнозированию исходов данного заболевания разработан явно недостаточно. Опухоль может запускать системный воспалительный ответ за счет продукции провоспалительных цитокинов – IL-1β и IL-6, последний является мощным индуктором синтеза С-реактивного протеина (СРП) в печени. Высокий уровень СРП связан с недостаточностью функции Т-лимфоцитов и повышением концентрации факторов ангиогенеза, что также играет важную роль в делении и диссеминации опухолевых клеток. Таким образом, попытки прогнозировать течение онкологических заболеваний по уровню СРП являются патогенетически обоснованными

Цель исследования: изучение роли концентрации в крови С-реактивного протеина (СРП) в прогнозировании результатов лечения пациентов с почечно-клеточным раком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

В исследование были включены 22 пациента с диагнозом новообразования почки, которые были разделены на 2 группы. Основную группу составили 12 пациентов (54,54%) у которых определяли уровень СРП методом латексной агглютинации, во второй группе проводили общеклиническое обследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе было выявлено повышение уровня СРП выше нормы у 11 пациентов (91,66%), 1 пациент (8,33%) имел нормальный уровень содержания СРП, при ПГИ у него было выявлено доброкачественное новообразование почки, у 2 пациентов (16,66%), имеющих отдаленные метастазы, уровень СРП превышал значение 50 мг/мл. У 6 обследованных (50%) с опухолями более 7 см уровень СРП находился в пределах 10–40 мг/мл, а при опухолях менее 7 см – 3 пациента (25%) – СРП был на верхней границе нормы 5–7 мг/мл (таблица).

ВЫВОДЫ

Наличие системного воспалительного ответа указывает на плохой прогноз при почечно-клеточном раке, существуют предположения, что процессы, лежащие в основе такого ответа, играют важную роль в прогрессировании почечно-клеточного рака. С-реактивный протеин (СРП) является представителем острой фазы реагентов, концентрация которых может быть объективно определена с помощью различных надежных стандартизированных анализов. Кроме того, динамика изменения уровня СРП у пациентов, подвергшихся как оперативному, так и консервативному лечению, может стать ценным источником для анализа и оценки качества проведенного обследования, т.е. устанавливать клинический фармакологический ответ на терапевтическое и оперативное вмешательство.

Уровень СРП	Количество больных		Примечание
	12 больных	%	
Повышение уровня СРП	11	91,66	
Нормальный уровень СРП	1	8,33	Доброкачественное новообразование
Уровень СРП выше 50 мг/мл	2	16,66	Наличие метастазов в легких и костях таза
Уровень СРП от 10 до 40 мг/мл	6	50	Опухоль более 7 см
Уровень СРП 5-7 мг/мл	3	25	Опухоль менее 7 см