# ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАСЧЕТНОГО СВОБОДНОГО ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН С ИДИОПАТИЧЕСКИМИ ПАТОСПЕРМИЯМИ<sup>1</sup>

Минухин А. С., Бондаренко В. А., Кожемяка В. А.

 $\Gamma$ У «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков androgen m@mail.ru

В настоящее время известно, что ключевую роль в обеспечении сперматогенеза у мужчин играет тестостерон (T) [1,2]. Для инициации и поддержания сперматогенеза необходима адекватная секреция Т, когда концентрация его в яичках во много раз выше, нежели в крови [3]. Тем не менее, о состоянии инкреторной функции семенников, в том числе и при бесплодии у мужчин, судят, прежде всего, по уровню Т в крови, который представляет собой так называемый общий Т (Тобщ.) [4]. Общий Т циркулирует в крови в виде, связанном с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) либо с альбумином, связывающим половые гормоны. Кроме того, Т циркулирует в крови и в свободном, несвязанном, виде (Т<sub>св.</sub>), который составляет 1-3% от  $T_{\text{обш.}}$  [5, 6]. Именно свободному Т присуща наибольшая биологическая активность [7, 8].

В клинической практике для констатации наличия или отсутствия андрогенодефицита определяют уровни  $T_{\text{общ.}}$ , реже  $T_{\text{св.}}$  в крови [9]. При этом безусловным диагностическим критерием гипогонадизма у мужчин являются уровни  $T_{\text{общ.}}$  8,0 нмоль/л [10].

В случаях констатации пограничных уровней  $T_{\text{общ}}$ . в пределах 8,0–12,0 нмоль/л требуется дополнительное определение уровня  $T_{\text{св.}}$ , уровни которого меньше нижней границы референтных значений нормы, при данных величинах  $T_{\text{общ}}$  указывает на наличие андрогенодефицита [11].

Наши предыдущие исследования показали, что у части мужчин с идиопатическими патоспермиями отмечается снижение в крови содержания Тобщ. и Тсв., что позволило диагностировать у них андрогенодефицит [12]. При этом концентрацию Т<sub>св.</sub> в крови определяли с помощью наборов для иммуноферментного анализа (ИФА). В то же время на сегодняшний день одним из вариантов определения Т<sub>св.</sub> является его расчет с помощью специально разработанной номограммы [13], которая дает возможность определить уровень расчетного Т<sub>св.</sub> (Т<sub>расч.</sub>) при условии определения в крови Тоби, и ГСПГ. Существует также методика вычисления индекса свободного андрогена, который также называют андрогенным индексом (АИ), по уровням Тобщ. и ГСПГ в крови [14, 15]. Однако на сегодняшний

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Работа выполнена в рамках научной тематики отделения патологи половых желез ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» «Определение роли эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений системы репродукции и обоснование подходов к их терапии».

Организацией, финансирующей исследования, является НАМН Украины.

Авторы гарантируют коллективную ответственность за все, что опубликовано в статье.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при выполнении работы и написании статьи.

день в литературе отсутствуют сведения о том, как изменяются показатели  $T_{\rm pacu.}$  у мужчин с идиопатическими патоспермиями, и как они коррелируют с уровнем  $T_{\rm cb.}$ , определяемого методом ИФА, а также с АИ.

В связи с этим, целью нашего исследования было установить уровни расчетного свободного тестостерона в крови и определить его диагностическое значение у мужчин с идиопатическими патоспермиями.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 64 мужчины в возрасте 22–44 лет с диагнозом идиопатическая патоспермия, который был установлен на основании исключения очевидных причин, приводящих к нарушению сперматогенеза, таких как травматические и воспалительные поражения половых органов, варикоцеле, гипогонадизм. Контрольную группу составили 21 мужчина с нормальным состоянием репродуктивной функции (нормозооспермией). Также, в качестве группы сравнения, были обследованы 16 больных гипогонадизмом.

Содержание в крови  $T_{\text{общ.}}$ ,  $T_{\text{св.}}$  и  $\Gamma \text{СП}\Gamma$  определяли методом  $\text{И}\Phi \text{A}$ , используя наборы фирм «Алкор Био» (Россия) и «DRG» (США).

Для определения  $T_{\text{расч.}}$  применяли номограмму [13]. Андрогенный индекс вычисляли по формуле:  $(T_{\text{обш.}}/\Gamma \text{СП}\Gamma)$  100 % [14].

Исследования выполнены с соблюдением принципов медицинской этики и защиты прав пациента.

Для сравнения показателей, которые характеризуются нормальным распределением, применяли t-критерий Стьюдента. Данные представлены как среднее арифметическое значение и статистическая ошибка среднего арифметического  $(\overline{X}\pm S_{\overline{X}})$ . Также проводили корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Пирсона. Различия между группами считали статистически значимыми при р < 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что чем ниже средние величины  $T_{\text{общ}}$ . в крови, тем меньше средние значения  $T_{\text{св.}}$ ,  $T_{\text{расч.}}$  и АИ (табл. 1). При этом у больных гипогонадизмом все показатели андрогенизации

были существенно снижены как относительно контроля, так и относительно лиц с идиопатическими патоспермиями. Это согласуется с результатами других исследований, которые свидетельствуют, что уровень  $T_{\text{общ}}$ .

 $\begin{tabular}{ll} $T$ аблица $1$ \\ $\Pi$ оказатели андрогенизации у обследуемых пациентов \\ \end{tabular}$ 

Показатель	Группа			
	Патоспермии $(\mathrm{n}=64)$	$\Gamma$ ипогонадизм $({ m n=16})$	Контроль (n = 21)	
$\overline{\mathrm{T}_{\mathrm{oбщ.}},\mathrm{нмоль}/\mathrm{л}}$	$17.7 \pm 1.0^*$	$6.5 \pm 0.5^{*/**}$	$22,3 \pm 1,4$	
$T_{cb.}$ , пмоль/л	$30,4 \pm 3,3^*$	$16,9 \pm 1,7^{*/**}$	$88,0 \pm 7,0$	
Т <sub>расч.</sub> , пмоль/л	$326,4 \pm 25,4^*$	$94.4 \pm 5.9^{*/**}$	$654,4 \pm 45,7$	
$\Gamma$ СП $\Gamma$ , нмоль/л	$46,1\pm 2,2^*$	$49.0 \pm 2.9^*$	$21,3 \pm 1,1$	
АИ, %	$45,1 \pm 3,6^*$	$13,2 \pm 0,9^{*/**}$	$109,9 \pm 8,5$	

 $\Pi$  р и м е ч а н и е.  $^*$  — статистически значимые отличия от контроля (p < 0,05);  $^{**}$  — значимые отличия относительно лиц с идиопатическими патоспермиями (p < 0,05);  $T_{\text{общ.}}$  — общий тестостерон;  $T_{\text{св.}}$  — свободный тестостерон;  $T_{\text{св.}}$  — расчетный тестостерон;  $T_{\text{СП}}$  — гормон, связывающий половые гормоны;  $T_{\text{СИ}}$  — андрогенный индекс.

обычно тесно коррелирует с концентрацией его свободной фракции [5].

Необходимо отметить, что у пациентов с гипогонадизмом, при средних величинах  $T_{\rm общ}$  меньше 8,0 нмоль/л, средние значения  $T_{\rm св}$ . были меньше нижней границы нормы для взрослых мужчин — 19,1 пмоль/л согласно использованной методике ИФА. О гипоандрогенном статусе у них свидетельствуют также величины  $T_{\rm pacy}$ . и АИ, которые, согласно данным литературы, в норме превышают 200,0 пмоль/л и  $50\,\%$ , соответственно [10,14]. В то же время у больных гипогонадизмом были существенно повышены относительно контроля показатели  $\Gamma$ СП $\Gamma$ .

Полученные данные указывают на то, что при гипогонадизме снижение уровня  $T_{\rm общ}$ , ассоциировано связано с возрастанием концентрации ГСПГ в крови [16]. Подтверждает это положение и тот факт, что в случаях андрогенотерапии гипогонадных мужчин на фоне увеличения уровня  $T_{\rm общ}$ , отмечается тенденция к снижению концентрации ГСПГ в сыворотке крови [17], что, естественно, приводит к увеличению уровня свободного андрогена.

У пациентов с идиопатическими патоспермиями уровни  $T_{\text{общ.}}$ ,  $T_{\text{св.}}$  и  $T_{\text{расч.}}$  соответствали референтным значениям нормы, характерным для соответствующих методик определения, хотя они были статистически значимо меньше, чем соответствующие показатели у практически здоровых мужчин (см. табл. 1). Это согласуется с данными литературы, которые свидетельствуют, что у бесплодных мужчин по сравнению с фертильными отмечается снижение не только  $T_{\text{общ.}}$ , но и  $T_{\text{расч.}}$  [18]. Снижены у данной группы обследуемых и значения АИ по сравнению не только с контролем, но и с показателями нормы, приведенными в литературе [14]. Это обусловлено более низкими величинами  $T_{\text{общ.}}$  и возрастанием уровня ГСПГ в крови по сравнению с практически здоровыми лицами.

В то же время, результаты наших предыдущих исследований показали, что у практически здоровых фертильных мужчин молодого возраста средний уровень  $T_{\rm cb.}$ , определяемого методом ИФА, соответствует или превышает 31,0 пмоль/л, что выше нижней границы нормы, установленной для данной методики исследования [12].

Анализ частоты снижения Т<sub>св.</sub> у бесплодных мужчин с наличием андрогенодефицита (когда уровень Тобщ. был ниже 12,0 нмоль/л) и у больных классическим гипогонадизмом с низкими уровнями Тобии, показал его несоответствие нижней границе нормы только у 45,5 % лиц с идиопатическими патоспермиями и у 75% больных гипогонадизмом (табл. 2). В то же время  $T_{\text{расч.}}$ и Т<sub>св.</sub>, когда нижняя граница его нормы соответствовала 31,0 пмоль/л ( $T_{cb.}$  контр.), были снижены у бесплодных больных практически с одинаковой частотой, а именно в 72,7 и 77,3 % случаев. У больных гипогонадизмом они были меньше данных нормативов в 100 % наблюдений, что характерно для данной патологии [14]. Интересно отметить и подобное снижение АИ при гипогонадизме и бесплодии.

Таблица 2 Частота снижения уровней свободного тестостерона и андрогенного индекса у обследованных мужчин, %

Показатель	Группа				
	Патоспермии (n = 22)		Гипогонадизм (n = 12)		
	n	%	n	%	
$T_{\rm cb.}, { m mmojb}/{ m j}$	10	45,5	4	75,0	
$T_{\rm cb.}$ контр., пмоль/л	17	77,3	16	100,0	
$T_{ m pacy.}, { m пмоль}/{ m л}$	16	72,7	16	100,0	
АИ, %	19	86,4	16	100,0	

Примечание. Какв табл. 1.

Данные корреляционного анализа позволили установить положительную взаимосвязь между  $T_{\rm cs.}$  и  $T_{\rm pacy.}$  как у бесплодных мужчин, так и больных гипогонадизмом (R=0.54;~p<0.05 и R=0.63;~p<0.05, соответственно). У них же существует корреляция между  $T_{\rm pacy.}$  и АИ (R=0.92;~p<0.05 и R=0.86;~p<0.05, соответственно). У лиц контрольной группы  $T_{\rm pacy.}$  положительно коррелирует с АИ (R=0.65;~p<0.05).

Наличие положительной корреляции между АИ и уровнем  $T_{\text{расч.}}$  подтверждают и другие исследователи [19]. Это свидетельствует, что АИ можно использовать как альтернативный метод для установления уровня свободного андрогена вместо классического определения  $T_{\text{расч.}}$ .

Таким образом, результаты нашего ис-

следования показали, что определение уровня Трасч., с учетом существующих референтных значений нормы (более 200,0 пмоль/л), позволяет с большей степенью вероятности установить наличие андрогенодефицита у мужчин молодого возраста, в том числе и при нарушении сперматогенной функции семенников. Кроме того, данный метод позволяет констатировать патогенетические особенности формирования гипоандрогенемии, а именно выявить степень снижения Тобии, и повышения ГСПГ. Определение уровня  $T_{\text{св.}}$  методом ИФА также можно использовать в качестве диагностического критерия андрогенодефицитного состояния у молодых мужчин репродуктивного возраста, когда величина его ниже 31,0 пмоль/л.

#### выводы

- 1. Определение уровня расчетного свободного тестостерона является более чувствительным методом для диагностики андрогенодефицита у мужчин молодого возраста по сравнению с использованием референтных значений иммуноферментного определения свободного тестостерона.
- 2. Уровень свободного тестостерона,

определяемого иммуноферментным методом, ниже 31,0 пмоль/л может указывать на наличие андрогенодефицитного состояния у лиц с идиопатическими патоспермиями, а снижение уровня расчетного свободного тестостерона позволяет установить андрогенодефицит как патогенетический фактор формирования патоспермий.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- 1. Gladkova AI. Biol Vestn 2001; 5(1-2):149-156.
- Dohle GR, Smit M, Weber RT. World J Urol 2003; 21(5):341-345.
- Evdokimov VV, Ter-Avanesov GV. Fiziologija reproduktivnoj sistemy muzhchiny. Muzhskie bolezni. pod red. Kamalova AA, Lopatkina NA, Moskva, 2008: 71-115.
- Kalinchenko SJu, Tjuzikov AI. Prakticheskaja andrologija, Moskva, 2009: 299 p.
- Andrologija. Muzhskoe zdorov'e i disfunkcija reproduktivnoj sistemy, pod red. Nishlaga J, Bere GM, Moskva, 2005: 554 p.
- Ustinkina TI. Jendokrinologija muzhskoj polovoj sistemy, Sankt-Peterburg, 2007: 166 p.
- Bagatell CJ, Bremer WJ. N Engl J Med 1996; 334(21):707-715.

- Goncharov NP, Kacija GV, Dobracheva AD, et al. Probl Jendokrinologii 2008; 53(3):30-35.
- 9. Uong K. Zdorov'e Muzhchiny 2007; 4:14-18.
- 10. Zitzmann M, Nieschlag E. Reprod Med Endocrinol 2006; 3(2):109-116.
- Izbrannye lekcii po klinicheskoj andrologii, pod red. Luchickogo EV, Bondarenko VA, Kiev, Har'kov, 2010: 144 p.
- 12. Bondarenko VA, Kozhemjaka VA, Minuhin AS. Zdorov'e Muzhchiny 2009; 3:175-177.
- 13. Dedov II, Kalinchenko SJu. Vozrastnoj androgennyj deficit u muzhchin, *Moskva*, 2006: 240 p.
- Mihajlichenko VV, Aleksandrov VP, Nazarov TN. Zdorov'e Muzhchiny 2004; 4:95-96.
- Aljaev JuG, Grigorjan VA, Chalyj ME. Narushenie polovoj i reproduktivnoj funkcii u muzhchin, Moskva, 2006:188 p.

- 16. Endocrine Practice 2002; 8(6):439-456.
- Shubert M, Minneman T, Hubler D, et al. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(11):5429-5434.
- 18. Andersson AM, Jorgensen N, Frydelung-Larsen L,
- et al. J Clin Endocrinol Metabol 2004; 89(7):3161-3167.
- 19. Ho CK, Stoddart M, Walton M, et al. J Clin Biochem 2006; 43(5):389-397.

### ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОЗРАХУНКОВОГО ВІЛЬНОГО ТЕСТОСТЕРОНУ У ЧОЛОВІКІВ З ІДІОПАТИЧНИМИ ПАТОСПЕРМІЯМИ

Мінухін А.С., Бондаренко В.О., Кожем'яка В.А.

 $\mathcal{A}$ У «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків androgen\_ m@mail.ru

Шляхом визначення вмісту в крові загального тестостерону, вільного тестостерону, розрахункового вільного тестостерону та розрахунку андрогенного індексу вивчено рівень андрогенизации у 64 чоловіків з ідіопатичними патоспермії, у 16 хворих на гіпогонадизм та 21 практично здорового чоловіка. Встановлено, що визначення рівня розрахункового вільного тестостерону є більш чутливим методом для діагностики андрогенодефіциту у чоловіків молодого віку порівняно з використанням референтних значень імуноферментного визначення вільного тестостерону. Показано, що рівень вільного тестостерону, що визначається імуноферментним методом, нижчий ніж 31,0 пмоль/л може бути використаний як діагностичний показник андрогенодефіцітного стану у осіб з ідіопатичними патосперміями.

К лючові слова: идиопатические патоспермії, загальний тестостерон, вільний тестостерон, розрахунковий вільний тестостерон, андрогенний індекс.

### ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАСЧЕТНОГО СВОБОДНОГО ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН С ИДИОПАТИЧЕСКИМИ ПАТОСПЕРМИЯМИ

Минухин А. С., Бондаренко В. А., Кожемяка В. А.

 $\Gamma Y$  «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков androgen m@mail.ru

Путем определения содержания в крови общего тестостерона, свободного тестостерона, расчетного свободного тестостерона и величин андрогенного индекса изучен уровень андрогенизации у 64 мужчин с идиопатическими патоспермиями, у 16 больных гипогонадизмом и 21 практически здорового мужчины. Установлено, что определение уровня расчетного свободного тестостерона является более чувствительным методом для диагностики андрогенодефицита у мужчин молодого возраста по сравнению с использованием референтных значений иммуноферментного определения свободного тестостерона. Показано, что уровень свободного тестостерона, определяемого иммуноферментным методом, ниже 31,0 пмоль/л может быть использован как диагностический показатель андрогенодефицитного состояния у лиц с идиопатическими патоспермиями.

K л ю ч е в ы е  $\ \ \,$ с л о в а: идиопатические патоспермии, общий тестостерон, свободный тестостерон, расчетный свободный тестостерон, андрогенный индекс.

### DIAGNOSTIC VALUE OF CALCULATED FREE TESTOSTERONE IN MEN WITH IDIOPATHIC PATHOSPERMIA

A. S. Minukhin, V. A. Bondarenko, V. A. Kozhemiaka

 $SI~*V.~Danilevsky~Institute~for~Endocrine~Pathology~Problems~of~the~NAMS~of~Ukraine",~Kharkiv~androgen\_m@mail.ru$ 

By determining levels of total testosterone, free testosterone, calculated free testosterone in blood and androgen index was studied the level of androgenization in 64 men with idiopathic pathospermia, in 16 patients with hypogonadism and 21 healthy men. It was established that the determination of the level calculated free testosterone is a more sensitive method for the diagnosis of androgen deficiency in young men compared with the reference values of immunoenzyme determination of free testosterone. It was shown that the level of free testosterone determined by immunoenzyme method lower 31.0 pmol / l can be used as diagnostic criteria for androgen deficiency in patients with idiopathic pathospermia.

K e y w o r d s: idiopathic pathospermia, total testosterone, free testosterone, calculated free testosterone, androgen index.