

ГОУ Таджикский государственный медицинский университет  
им. Абуали ибни Сино

УДК: 616.69; 615.25

На правах рукописи

**Мустафакулов Сухроб Салимович**

**Оценка эффективности комплексного лечения  
первичного мужского гипогонадизма**

Диссертация на соискание учёной степени кандидата  
медицинских наук по специальности 14.01.23 – Урология

Научный руководитель  
доктор медицинских наук,  
профессор Шамсиев Дж.А.

Душанбе 2023

## Содержание

Список сокращений и условных обозначений-----	5
Введение-----	6
Общая характеристика работы-----	11
<b>Глава 1. Обзор литературы-----</b>	<b>18</b>
1.1. Исторические предпосылки, современное представление и факторы риска развития мужского гипогонадизма-----	18
1.2. Клинические проявления первичного мужского гипогонадизма-----	23
1.3. Состояние андрогенных и гонадотропных гормонов при первичном мужском гипогонадизме-----	25
1.4. Эффективность и побочные действия андроген-заместительной терапии-----	26
1.5. Эффективность и безопасность применения фитопрепаратов и лечебного питания в комплексном лечении андрогенной недостаточности-----	32
1.6. Стволовая клетка и современные достижения отечественных и зарубежных урологов при лечении первичного мужского гипогонадизма-----	36
<b>Глава 2. Материал и методы исследования-----</b>	<b>42</b>
2.1. Клиническая характеристика больных-----	42
2.2. Методы исследований-----	48
<b>Глава 3. Результаты комплексного клинико-инструментального обследования пациентов с первичным мужским гипогонадизмом---</b>	<b>60</b>
3.1. Факторы риска развития и особенности клинического течения мужского гипогонадизма.....	60
3.2. Состояние психовегетативной сферы у пациентов с первичным мужским гипогонадизмом.....	70
3.3. Состояние сывороточных липидов у пациентов первичным мужским гипогонадизмом, ассоциированным ожирением.....	72

3.4. Состояние андрогенных и гонадотропных гормонов у пациентов при первичном мужском гипогонадизме до и после применения андроген-заместительной и комплексной терапии-----	74
3.5. Основные показатели спермограммы андроген-заместительной и комплексной терапии у пациентов с первичным мужским гипогонадизмом-----	76
3.6. Эходопплерографическая структура тестикулярной ткани до и после введения андроген-заместительной и комплексной терапии у пациентов с первичным мужским гипогонадизмом-----	78
3.7. Эффективность, побочные действия и осложнения андроген-заместительной терапии.....	83
<b>Глава 4. Результаты комплексного клинико-инструментального обследования беспородных экспериментальных кроликов с первичным мужским гипогонадизмом-----</b>	<b>90</b>
4.1. Состояние поведенческого характера и состояние фертильности у экспериментальных кроликов с первичным мужским гипогонадизмом до и после ММСК, андроген-заместительной и комплексной терапии---	90
4.2. Состояние андрогенных и гонадотропных гормонов при первичном мужском гипогонадизме у экспериментальных кроликов----	93
4.3. Состояние показателей спермограммы до и после введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, андроген-заместительной и комплексной терапии у экспериментальных кроликов с первичным мужским гипогонадизмом-----	96
4.4. Состояние клеточного и гуморального иммунитета до и после введения ММСК, андроген-заместительной и комплексной терапии у экспериментальной модели с первичным мужским гипогонадизмом ----	99

4.5. Эхографическая структура тестикулярной ткани до и после введения ММСК, изолированной медикаментозной и комплексной терапии у экспериментальной модели с первичным мужским гипогонадизмом.....	103
4.6. Состояние интратестикулярного кровотока до и после введения аутоклеточной, андроген-заместительной и комплексной терапии у беспородных кроликов, ассоциированных первичным мужским гипогонадизмом.....	106
4.7. Результаты гистологических исследований тканей гонад у экспериментальных моделей до и после введения ММСК, андроген-заместительной и комплексной терапии у экспериментальной модели с первичным мужским гипогонадизмом-----	119
<b>Обсуждение результатов-----</b>	<b>121</b>
<b>Заключение-----</b>	<b>131</b>
<b>Рекомендации по практическому использованию результатов-----</b>	<b>132</b>
<b>Список литературы-----</b>	<b>134</b>

**Список сокращений и условных обозначений**

АЗТ	– андроген-заместительная терапия
ГОУ	– государственное общеобразовательное учреждение
ГУ	– государственное учреждение
ГТГ	– гонадотропный гормон
ИМТ	– индекс массы тела
ЛСК	– лаборатория стволовых клеток
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПНВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МГ	– мужской гипогонадизм
МСК	– мезенхимальные стволовые клетки
НИР	– научно-исследовательская работа
ОПН	– острая почечная недостаточность
ОТ	– окружность талия
ПЛ	– пролактин
РКИ	– рандомизированное контрольное исследование
РФ	– Российская Федерация
ССК	– стромальные стволовые клетки
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФТ	– фитотерапия
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ЦНИЛ	– центрально-научно-исследовательская лаборатория

## Введение

### **Актуальность темы исследования.**

Гипогонадизм у мужчин - это патологическое состояние, сопровождающиеся недоразвитием органов репродуктивной сферы, функциональной недостаточностью яичек и снижением уровня андрогенов, клинически проявляющиеся снижением полового влечения и эректильной дисфункцией [Локтионова А.С., 2019; Dhindsa S., 2016; Nikolai Jaschke, 2021].

Различают первичный гипогонадизм (гипергонадотропный), сопровождающийся снижением функции самих яичников, нарушением сперматогенеза, дефицитом уровня тестостерона и повышением уровня гонадотропных гормонов – лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), тогда как вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный) отличается дисфункцией гипофиза, снижением уровня гонадотропных гормонов и тестостерона [Финагина Е.А., О.В. Теодорович, М.Н. Шатохин, 2017; Sizar O. Schwartz J., 2018].

Длительное лечение инъекциями ундеканоата тестостерона у мужчин с гипогонадизмом облегчает эректильную дисфункцию, увеличивает мышечную массу, улучшает настроение и когнитивные функции, и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, остеопороза, рака предстательной железы и смертности [Masterson T., 2018; Saad F., 2020; Fui NTM, 2021].

На современном этапе отмечается рост распространенности мужского гипогонадизма (МГ) не только среди пожилых мужчин, но и среди молодых лиц [Мельниченко Г.А., 2017; Peterson M., 2018; Nieschlag E., 2019; Jordan Cohen., 2020]. Тем не менее, длительный и неадекватный приём гормонов приводит к резкому снижению собственного тестостерона и нарушает функциональную способность сердечно-сосудистой системы, печени, почек, повышает риск тромбообразования и внезапной смерти [Mohler E., 2018; Michael Kirby, 2019; Baris Gencer, 2021].

Первичный гипергонадотропный гипогонадизм чаще встречается: при аплазии и крипторхизме яичек [Urh K., 2018; Swee D.S., Wiwat Rodprasert, 2019].

Приобретенный первичный гипогонадизм развивается при травмах, злокачественных опухолях яичек и ранней кастрации. Первичные и вторичные формы могут быть как врожденными, так и приобретенными [Andrea Salonia, Jacques Young. 2019; Renault C.H., 2020; Ahreum Kwon, 2021].

Вторичный гипогонадотропный гипогонадизм чаще встречается при патологиях гипоталамо-гипофизарной системы и отличается дефицитом гонадотропных гормонов, гипофизарной карликовости [Alexandra Novais Araújo, 2018; Swashti Agarwal., 2020, Konishi M., 2022].

Среди 12% субфертильных мужчин с гипогонадизмом были обнаружены тяжелые формы олигозооспермии или азооспермии [Витязева И.И., 2016; Baillargejn J., 2015; Angel Elenkov, Medhavi Sharma, 2022].

Установлена высокая распространенность гипогонадизма, ассоциированного с мужским бесплодием [Xu X., 2017; Alberto Ferlin, 2021].

Хронический стресс, депрессивное состояние, безусловно, влияют на развитие мужского гипогонадизма, нарушается эректильная функция гонад, образуется порочный круг [Sato N., 2015; Clavijo R.I., 2018; Shubhadeep Roynchoudhury, 2021].

С другой стороны в век высоких технологий и компьютеризации во всем мире, широкомасштабное и неправильное применение мобильных телефонов, пестицидов, антибактериальных препаратов, при малоподвижном образе жизни, никотиновая и алкогольная интоксикация могут привести к МГ, ожирению, нарушению эректильной функции и снижению уровня тестостерона [Аметов А.С., 2014; Song S.H., 2019; Qian Liu, 2021; Evelyn Apiriboh Yeiya, 2022].

Следует отметить, что, корректируя проявления андроген-дефицита, тестостерон угнетает сперматогенез, усугубляя течение первичного

гипогонадизма. Согласно европейским рекомендациям, в рамках лечения мужского бесплодия заместительная терапия тестостероном строго противопоказана [Роживанов Р.В., 2010; Anderson J.L., 2016; Agarwal P.K., 2017; Amir Shahreza Patel, 2019; Corona G., 2020].

Поиск новых безопасных и высокоэффективных, комплексных способов лечения мужского гипогонадизма занимает центральное место в клинической урологии. Одним из перспективных направлений признано использование клеточной терапии [Печерский А.В., 2015; Agarwal P.K., 2017; Achua J.K., 2020; Lu Li, 2021; Xiaowei Gu., 2022].

Несмотря на вышеприведенную литературу последних лет, факторы риска развития, особенности клинического течения и комплексной терапии МГ с учётом образа жизни, поведенческого характера, использования различных экологически чистых природных фитопрепаратов, фруктов, овощей и лечебной гимнастики в Республике Таджикистан (РТ) не нашли своего отражения.

Препараты тестостерона играют роль в приобретении мужских черт лица и развитии половых органов, но следует помнить и об их побочных действиях при длительном и неадекватном приёме: подавляют собственный тестостерон и сперматогенез, вызывают приапизм, повышенное половое возбуждение, олигоспермию, гинекомастию, способствуют увеличению размера простаты, задержке натрия и воды, вызывает полицитемию, нервозность, артериальную гипертензию, тошноту и диарею [Роживанов Р.В., Тишова Ю.А., 2010; Antonio L., 2015].

Многочисленные исследования доказали неэффективность применения гормональной терапии при гипогонадизме [Baillargejn J., 2015]. Наблюдается развитие интерстициального фиброза, атрофии семенных канальцев и угнетение сперматогенеза в экспериментальной модели [Камалов А.А., 2017; Berg van den H., 2017].

Однако заместительная терапия бывает недостаточно эффективной из-за нарушения рецепции андрогенов клетками-мишенями половых желез,



половых органов и других тканей. Поиск эффективных и безвредных способов немедикаментозной терапии является весьма актуальным в области клинической урологии.

Более эффективным и безопасным в этом отношении является совместное применения различных фитопрепаратов, оказывающих комплексное воздействие на мужскую репродуктивную функцию [Kristian Leisegang, 2021].

Райлис, немецкого производства - фитопрепарат, в состав которого входит корень ложного женьшеня, улучшает качество спермы и эректильную функцию, повышает сывороточную концентрацию эндогенного тестостерона и умственную работоспособность, нормализует артериальное давление, снижает уровень холестерина и глюкозы в крови, оказывает антибактериальное и противовоспалительное действие [Смолина Т.П., 1994; Грецкий С.В., 2018; Liu J., Liang P., 2014; Hye Won Lee., 2020].

В последние годы, на современном этапе, применяют инновационные методы лечения фертильности мужского бесплодия с мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (ММСК).

Аутоклеточная терапия не вызывает споров об этичности, минимизирует риск отторжения, позволяет добиться значительного улучшения показателей спермы, восстановить работу эндокринных органов (E. Arakaki, 2014; Nesma E., 2021).

Трансплантация обогащенных клеточных культур является безопасным методом, который усиливает эффективность восстановления герминогенной функции яичек. При двухстороннем крипторхизме интратестикулярное введение обогащенных клеточных культур стимулирует усиление гормональной функции клеток Лейдига [Охоботов Д. А., 2008].

Исследователи из института биологии стволовых клеток и регенеративной медицины Стэнфордского университета с помощью технологии стволовых клеток превратили клетки кожи бесплодных мужчин в сперматозоиды ранней стадии развития [Wu J., 2016].

Группа китайских исследователей из Наньцзинского медицинского университета смогли превратить стволовые эмбриональные клетки мышцы в клетки, функционирующие как сперматозоиды.

Хуан Я.С. (2010) установил влияние интракавернозного введения стволовых клеток, полученных из жировой ткани, на эректильную дисфункцию, связанную с гиперлипидемией, в модели на крысах.

Аутоклеточная терапия, обогащенная собственными стволовыми клетками, не вызывает споров об этичности. Кроме того, лечение аутогенными клетками минимизирует риск отторжения. Клеточная терапия мужского бесплодия позволяет добиться значительного улучшения показателя спермы, восстановить работу эндокринных органов, что важно для укрепления нервной системы мужчины [Печерский А.В., 2015].

Скурихин Е.Г. (2016) доказал влияние стволовых и прогениторных клеток на ишемию семенников.

**Степень научной разработанности научной проблемы.** Анализ отечественных и зарубежных литературных источников доказывает, что, во всем мире увеличилась распространённость первичного мужского гипогонадизма. На сегодняшний день в Республике Таджикистан публикации по этим вопросам единичны. Все вышеперечисленное определяет актуальность темы, как с научной, так и с практической точки зрения. В последние десять лет появились аргументированные инновационные методы исследования и лечения в этой области. Верификация диагноза МГ в большинстве случаев в амбулаторной практике основывалась на субъективные данные и клинические проявления, не всегда оценивался гормональный фон пациента. Высокая эффективность комплексной терапии на фоне АЗТ с применением экологически чистых лекарственных растений Таджикистана, лечебного питания и психокоррекционных мероприятий не до оценивались. До сих пор ведутся дискуссии в области клеточной терапии.

В связи с этим мы решили исследовать эффективность комплексной терапии при первичном мужском гипогонадизме на экспериментальной модели.

**Связь работы с научными программами (проектами), научной тематикой.** Данное диссертационное исследование выполнено в рамках государственного задания НИР кафедры урологии ГОУ “ТГМУ имени Абуали ибни Сино”: » (срок выполнения 2016-2020 гг), а также в рамках выполнения Постановления Правительства Республики Таджикистан от 3 декабря 2012 года, за №675 “О перспективах профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республики Таджикистан на 2013-2022 годы”.

### **Общая характеристика работы**

**Цель работы:** оценка эффективности комплексной терапии первичного мужского гипогонадизма у пациентов и у экспериментальной модели.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить формы, факторы риска, поведенческий характер и фертильность пациентов и экспериментальных кроликов на фоне сформированного мужского гипогонадизма до и после изолированной андроген-заместительной и комплексной терапии.
2. Определить андроген-дефицитный портрет, состояние половых гормонов и спермограммы у пациентов и беспородных кроликов с мужским гипогонадизмом до и после введения изолированной андроген-заместительной и комплексной терапии.
3. Уточнить состояние иммунологических показателей у экспериментальной модели, динамику эхографического и интертестикулярного кровотока гонад у пациентов и беспородных кроликов с мужским гипогонадизмом до и после введения изолированной андроген-заместительной и комплексной терапии.

4. Установить эффективность и побочные осложнения АЗТ у пациентов с первичным МГ.
5. Выявить гистоморфологические изменения яичек у экспериментальных кроликов до и после введения изолированной андроген-заместительной и комплексной терапии при мужском гипогонадизме.

**Объектом исследования** явились 73 пациента с первичным мужским гипогонадизмом в возрасте от 42 до 63 лет и 45 лабораторных беспородных кроликов в репродуктивном возрасте (7 мес.), с массой тела  $4,5 \pm 0,5$  кг.

**Предметом исследования** явилась оценка эффективности комплексной терапии первичного мужского гипогонадизма у пациентов и у экспериментальной модели.

**Научная новизна.** Впервые проведено рандомизированное двойное контролируемое исследование в параллельных группах: проанализированы и сопоставлены результаты исследования пациентов и экспериментальных кроликов с мужским гипогонадизмом, получавшие изолированную андроген-заместительную и комплексную терапию. Выделены эффективность, осложнения и побочные действия андроген-заместительной терапии у пациентов первичным мужским гипогонадизмом. На основе экспериментальной модели аналитически доказана и оценена высокоэффективность, безопасность при минимальном риске осложнений комплексного подхода к терапии мужского гипогонадизма. Установлены устойчивые нарушения поведенческого характера и фертильной функции при андроген-дефицитном состоянии, как у пациентов, так и у экспериментальных кроликов. Определены резкое снижение собственного тестостерона и умеренное увеличение концентрации ЛГ, повышение концентрации ФСГ и ПЛ, тяжелые нарушения сперматогенеза как у пациентов, так и у экспериментальных моделей. Уточнены уменьшение размеров и нарушение кровотока гонад как у пациентов, так и у экспериментальных животных. Установлено состояние клеточного и

гуморального иммунитета и гистоморфологических изменений у экспериментальных моделей до и после введения мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток и фито-андроген-заместительной терапии.

#### **Теоретическая и научно-практическая значимость работы.**

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов.

Комплексная терапия уменьшает дозу и кратность АЗТ и сводит к минимуму нежелательные кратковременные и продолжительные их осложнения у пациентов с первичным мужским гипогонадизмом и у экспериментальной модели. Аутоклеточная терапия при мужском бесплодии является безопасным методом, который усиливает эффективность восстановления герминогенной и сперматогенной функции яичек. Дополнительным аргументом в пользу проведения этого метода является возможность для пациента после трансплантации отказаться от длительной поддерживающей терапии.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Различают первичный (гипергонадотропный) и вторичный (гипогонадотропный), приобретенные, врожденные и возрастные формы мужского гипогонадизма. Среди наших пациентов в 97,2% случаев встречалась приобретенная форма МГ. Провоцирующими факторами риска МГ явились: ожирение II и III степени, сахарный диабет, крипторхизм и варикоцеле. Среди пациентов и беспородных с мужским гипогонадизмом обнаружены устойчивые нарушения поведенческого характера и фертильной функции в виде апатии, тревожности и отсутствия полового возбуждения.

2. Недостаток тестостерона у мужчины при первичном гипогонадизме проявляется в виде отсутствия мышечной массы, оволосения по женскому типу, гинекомастии, повышенного потоотделения, кардиалгии, снижения потенции, преждевременной эякуляции, уменьшения размеров гонад и пениса, абдоминального ожирения у пациентов и экспериментальных кроликов; снижения уровня тестостерона, гиперпродукции гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ и пролактина) и нарушения сперматогенеза.
3. Андрогендефицитное состояние сопровождается подавлением иммунологических показателей у беспородных кроликов, уменьшением размеров и кровотока гонад, и пениса у всех мужчин с первичным МГ и у экспериментальных кроликов до получения комплексной терапии по отношению к здоровой группе.
4. Тестостерон содействует в формировании формы телосложения, укрепляет мышечную систему, увеличивает потенцию, стимулирует сперматогенез, подавляет синтез гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ), улучшает психоэмоциональный фон, были также обнаружены кратковременные и длительные осложнения в виде: угнетения сперматогенеза, артериальной гипертензии, болей в области сердца, резкого снижения собственного тестостерона, ОПН, токсического гепатита, симптоматической гипергликемии и полицитемии.
5. При гистологическом исследовании гонад у беспородных кроликов обнаружены дегенеративно-дистрофические изменения в стенках извитых семенных канальцев, единичные кариопикнотические сертолиевые клетки, с местами не вполне законченными микроочагами сперматогенеза, десквамированные клетки сперматогонии и спермацитов.
6. Проведенная комплексная терапия на фоне АЗТ с применением экологически чистой флоры Таджикистана уменьшает дозу и кратность тестостерона и сводит к минимуму

нежелательные кратковременные и продолжительные их осложнения, восстанавливает поведенческий характер, увеличивает потенцию, уровень половых гормонов, кровотока, размеры гонад, улучшает сперматогенез и гистоморфологические изменения в паренхиме гонад с МГ у беспородных кроликов, у пациентов с первичным мужским гипогонадизмом и у экспериментальной модели.

**Достоверность результатов диссертации.** Достоверность результатов диссертации подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов исследований.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Клиническая гематология соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 - Урология: подпункт:

3.1. Поведенческий характер и фертильность пациентов и экспериментальных кроликов на фоне сформированного мужского гипогонадизма до и после изолированной андроген-заместительной и комплексной терапии. 3.2. Состояние половых гормонов и спермограммы у пациентов и беспородных кроликов с мужским гипогонадизмом до и после введения изолированной андроген-заместительной и комплексной терапии. 3.3. Динамику эхографического и интертестикулярного кровотока гонад у пациентов и беспородных кроликов с мужским гипогонадизмом до и после введения изолированной андроген-заместительной и комплексной терапии. 3.4. Состояние иммунологических показателей крови у экспериментальных кроликов с мужским гипогонадизмом. 3.5. Гистоморфологические изменения яичек у экспериментальных кроликов до и после введения изолированной андроген-заместительной и комплексной терапии при мужском гипогонадизме.

**Личный вклад диссертанта.** Диссертант активно участвовал во всех

этапах экспериментального исследования: уход за экспериментальными кроликами, моделирование гипергонадотропного гипогонадизма, в проведении трепанобиопсии гребня подвздошной кости таза с целью взятия костного мозга.

Все лабораторные исследования: половые гормоны и эакулят были взяты собственноручно диссертантом.

Объём, структура и кровоток гонад был исследован собственноручно эходопплерографическим исследованием (прошёл курсы повышения квалификации по ультразвуковой диагностики).

Аспирант лично интерпретировал результаты лабораторных исследований и участвовал при введении собственных ММСК интертестикулярно.

Результаты исследования обработаны лично самим автором с использованием современных статистических методов.

#### **Апробация работы и информация о результатах их применения**

Материалы диссертации обсуждены и доложены на 65-й, 66-й, 67-й и 68-й и 69-й годовых научно-практических конференциях ГОУ Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино: «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире» (Душанбе, 2017); «Роль и место инновационных технологий в современной медицине» (Душанбе, 2018); Конференции, посвященной 80-летию ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)» (Душанбе, 2019); «Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования» (Душанбе, 2020), на заседании объединенной межкафедральной экспертной проблемной комиссии ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино по хирургическим дисциплинам (Душанбе, протокол №3, 2017г.).

**Публикации по материалам диссертации.** Опубликованы 18 научных работ, в том числе 4 в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте РТ.



**Объём и структура диссертации:** Диссертационная работа изложена на 160 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения и списка литературы, включающего 169 источников (из них 62 отечественных и 107 зарубежных). Работа содержит 12 таблиц и 20 рисунков.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Исторические предпосылки, современное представление и факторы риска развития мужского гипогонадизма

На современном этапе вопросы мужского гипогонадизма играют не только медицинское, но и социальное значение [19, 23, 81].

Гипогонадизм у мужчин – это патологическое состояние, сопровождающееся функциональной недостаточностью половых желёз и снижением уровня половых гормонов, клинически проявляющихся снижением полового влечения, эректильной дисфункцией, олиго- или азооспермией, снижением плотности костной ткани, недоразвитием органов репродуктивной сферы, потерей мышечной массы, нарушением деятельности органов и систем, костно-хрящевого скелета, обмена органических соединений (белков, жиров и углеводов) [71].

По последним данным ВОЗ, распространённость абдоминального ожирения у мужчин весьма высока. В США ожирение III и IV степени в основном встречается у 30% мужчин в возрасте от 25 до 73 лет, что и является наиболее важным фактором риска развития гипогонадизма, андрогенной недостаточности и метаболических нарушений [85, 104, 146].

Яички участвуют в образовании мужских половых клеток (сперматозоидов) и в секреции и выведении в ток крови мужских (андрогенов) и женских (эстрогенов) половых гормонов. Когда речь идёт о врожденных патологиях различают первичный (гипергонадотропный) и вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм, и гипогонадизм, встречающийся при тяжёлых соматических заболеваниях (дефицит тестостерона): сахарный диабет, ожирение, аутоиммунные заболевания и т.д. [72, 147, 160].

Врожденные формы гипогонадизма (синдром Клайнфельтера, синдром Каллмана и др.) чаще ассоциируются с ожирением. Установлена высокая

распространенность гипогонадизма, ассоциированного с мужским бесплодием, сопровождающимся снижением уровня андрогенов и неполным развитием детородных органов, вторичных половых признаков [7, 16].

Первичный гипергонадотропный гипогонадизм (врожденный) чаще встречается: при аплазии яичек и крипторхизме яичек. Приобретенный первичный гипогонадизм развивается при травмах, злокачественных опухолях яичек и ранней кастрации [19, 71].

Вторичный гипогонадотропный гипогонадизм (врожденный) чаще встречается при патологиях гипоталамо-гипофизарной системы и отличается дефицитом гонадотропных гормонов, гипофизарной карликовостью [23, 106, 123, 144].

Приобретенный вторичный гипогонадизм наблюдается при адипозогенитальной дистрофии, сопровождающейся ожирением, евнухоидным телосложением, половой дисфункцией и бесплодием [27, 32].

Норма-гонадотропный гипогонадизм отличается уменьшением секреторной активности тестикул и яичников на фоне нормального количества гонадотропинов [64, 66].

Мужской гипогонадизм отличается полиэтиологичностью [65].

Факторами риска развития гипогонадизма могут быть: токсическое влияние полихимиотерапии, глюкокортикостероиды в высоких дозах, пестициды, наркотики, седативные препараты, алкоголь, тетрациклины, сульфаниламиды, статины, противоязвенные и гипотензивные препараты, острые инфекционные заболевания (корь, орхит, эпидемический паротит), облучение рентгеновскими лучами, травмы, варикоцеле, оперативные вмешательства на органах мошонки [14, 66].

Малоподвижный образ жизни и курение могут привести к гипогонадизму, ожирению, нарушению эректильной функции и снижению уровня тестостерона, влияя на сексуальность [4, 127].

Наиболее чаще в развитии гипогонадизма играют роль хромосомные аномалии, приводящие к нарушению эректильной функции [155].

Так среди новорожденных девочек встречается синдром Шерешевского-Тернера (аномалией X хромосомы), который варьирует от 1:2000 до 1:5000, тогда как среди новорожденных мальчиков частота синдрома Клайнфельтера, (более X хромосомы) колеблется от 1:300 до 1:600 [23].

Существуют другие врожденные формы первичного гипогонадизма, встречающиеся среди близкородственных браков, сопровождающиеся дефицитом ферментов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов [5].

Хронический стресс, депрессивное состояние, безусловно, влияют на развитие гипогонадизма, нарушается эректильная функция гонад и снижается концентрация тестостерона, образуется порочный круг. В литературе описывается, что эректильная функция нарушается при стрессовых ситуациях, при хронической усталости и переутомлении, при тревожных состояниях. Развиваются невротические нарушения и замкнутый круг. При мужском гипогонадизме и андрогенной недостаточности по мере увеличения тревожности пациента уровень бессилия, чувства страха, стыда виновности и самокритичности усиливается, тогда как при избыточном синтезе тестостерона появляется ярая злость и агрессия, улучшается концентрация внимания, памяти и мышления [60, 70].

У пациентов с МГ порой появляется агрессивно злобное состояние. В основном злоба направлена на лечащего врача и на родственников. В таких состояниях рекомендуется проведение разъяснительной психотерапевтической беседы, назначение седативных препаратов (ново-пассит, глицин). Психотерапию лучше направить на уменьшение негативной активности больных путем замены объекта внимания. Можно рекомендовать больному вести дневник самонаблюдений, принести увлекательные книги, видеофильмы и т.п. [83, 117].

Коррекция психоэмоциональных расстройств при гипогонадизме достигалась комплексными психокоррекционными мероприятиями [124].

Травма или оперативные вмешательства на органах мошонки, перекрут семенного канатика, варикоцеле, заворот яичек могут привести к двухстороннему гипогонадизму [86].

Одной из наиболее частых причин мужского гипогонадизма является крипторхизм, сопровождающийся неправильным расположением одного или двух гонад в мошонке. Тестикула может находиться либо в брюшной полости, либо в паховом канале. Большое количество работ посвящено изучению репродуктивной системы пациентов с крипторхизмом. При оценке показателей фертильности обнаруживается её снижение у 48% мужчин с односторонним и у 78–80% мужчин с двусторонним крипторхизмом [54, 90].

Причины субфертильности пациентов с крипторхизмом изучены недостаточно. Выявлена зависимость объема тестикулов и гормональных изменений у мужчин при крипторхизме. Многочисленные исследования доказали неэффективность применения гормональной терапии при крипторхизме. Показано развитие интерстициального фиброза, атрофии семенных канальцев и угнетение сперматогенеза в экспериментальной модели абдоминального крипторхизма [160].

Анализ зарубежной литературы показал, что страдающих ожирением оказалось выше в Мексике (32,8%), чем в других странах, в США этот показатель немного ниже - 31,2%, в Сирии составляет - 31,6 %, в России и в Великобритании — 24,9%, в Белоруссии и на Украине— 23,4 и 20,1% соответственно.

По последним данным ВОЗ, распространенность абдоминального ожирения у мужчин весьма высока. В США ожирение III и IV степени в основном встречается у 30% мужчин в возрасте от 25 до 73 лет, что и является наиболее важным фактором риска развития гипогонадизма, андрогенной недостаточности и метаболических нарушений. Доказано, что при наличии окружности талия более 103 см развивается первичный мужской гипогонадизм [3, 7, 28].

Уровень общего тестостерона в крови, прежде всего, зависит от

содержания белков, связывающих тестостерон и альбумин. При снижении уровня этих белков резко падает концентрация тестостерона, особенно у пациентов с декомпенсированной соматической и гормонозависимых патологиях, при мерцательной аритмии, при сахарном диабете, нефротическом синдроме, циррозе печени, гипотиреозе, при длительном приеме ГКС, анаболиков, наркотиков [68, 79, 108, 122].

В литературе последних данных описывается, что у пациентов с артериальной гипертензией, ИБС и коронарным атеросклерозом на фоне высокого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности уровень тестостерона снижается [68, 73, 75].

По мере увеличения возраста, особенно, после 40 лет, уровень тестостерона начинает снижаться. Основной причиной гипогонадизма и тестикулярной недостаточности в этих случаях являются возрастные изменения во всем организме, в том числе и в гонадах. Резкое снижение концентрации тестостерона у стареющего мужчины может быть причиной летального исхода. С другой стороны при повышении концентрации тестостерона мужчины перевозбуждаются и эректильная функция увеличивается, что при пожилом и старческом возрасте может привести к чреватым осложнениям со стороны головного мозга и сердечно-сосудистой системы, тогда как увеличение уровня эстрадиола (женского полового гормона) у мужчин приводит к слабоумию и болезни Альцгеймера [56, 96, 159, 167].

Установлена высокая распространенность гипогонадизма, ассоциированного с мужским бесплодием, сопровождающегося снижением уровня андрогенов и неполным развитием детородных органов, вторичных половых признаков [71].

При первичном мужском гипогонадизме уровень ЛГ и ФСГ в сыворотке крови увеличивается, тогда как при вторичном гипогонадизме эти показатели остаются в нормальных значениях или же уменьшаются, что свидетельствует о наличии гипоталамо-гипофизарной патологии [20].

Таким образом, на современном этапе в век высокой технологии и фармацевтической революции достигнуты небывалые успехи. С другой стороны, полипрагмазия на современном этапе занимает центральное место, в результате чего повышается риск лекарственных взаимодействий и побочных действий на мочеполовую систему, приводя к развитию мужского гипогонадизма. Малоподвижный образ жизни, хронический стресс, хромосомные аномалии и курение несомненно являются фактором высокого риска развития гипогонадизма.

## **1.2. Клинические проявления первичного мужского гипогонадизма**

Клинические проявления первичного мужского гипогонадизма можно распределить на симптомы с сексуальными проявлениями и без таковых нарушений. К сексуальным нарушениям относятся в основном эректильная дисфункция, снижение либидо и частоты утренних эрекций, сложности достижения оргазма. К клиническим проявлениям, не связанным с сексуальными нарушениями, относятся: недомогание и общая слабость, нарушение памяти и внимания, психоэмоциональное напряжение, абдоминальное ожирение, остеопения и остеопороз [34].

Клиническая симптоматика при мужском гипогонадизме также зависит от возрастного и полового аспекта, от факторов риска развития, от степени и продолжительности андрогенной недостаточности и от коморбидного статуса. Клинические симптомы гипогонадизма многочисленны, это связано с эффектами тестостерона и его метаболитов [60].

«Клинический портрет андродефицита» мужского гипогонадизма отличается недоразвитием гортани и высоким *голосом*, длинными руками и ногами, порой писклявым *голосом*, инертностью, ленивостью, переутомляемостью, снижением памяти и концентрации внимания, вялостью мышц, увеличением живота, опущением головы и плеч, сухостью кожных

покровов, дизурическими явлениями. При объективном осмотре большое внимание уделяют осмотру мочеполовой системы, уровню АД, окружности талия [114, 120].

Основные клинические проявления мужского гипогонадизма сопровождаются нарушениями в мочеполовой (нарушения эректильной функции и оргазма, снижение фертильности, уменьшение размеров гонад, поллакиурия), вегето-сосудистой (гиперемия лица, верхней части туловища, чувство «приливов», нестабильность уровня АД, боли в области сердца, головокружение), психоэмоциональной (агрессивность, общая слабость, снижение памяти, депрессивное состояние), соматической (похудание, атрофия кожи, абдоминальное ожирение, ухудшение общего самочувствия) и эндокринной сферах (гинекомастия, оволосение по женскому типу) [125, 132].

Функциональная недостаточность половых желёз и андрогенная недостаточность воспалительного или инфекционного (сифилис, гонорея, паротит, туберкулёз) генеза сопровождаются развитием евнухоидизма, который клинически проявляется недоразвитием первичных половых признаков и гигантизмом, слишком длинными верхними и нижними конечностями, узкими плечами и широким тазом, снижением полового влечения, полным отсутствием оволосения в подмышечных впадинах, лобной области и на лице [131].

При андроген-дефицитном состоянии для оценки выраженности клинических проявлений в России и в других странах Европы применяется опросник AMS (Aging Male Symptoms — Симптомы пожилого мужчины) [120].

Следует отметить, что мужской гипогонадизм часто протекает в ассоциации с более тяжёлыми заболеваниями (сахарный диабет, ожирение, рак простаты, ИБС, артериальная гипертензия, подагра, ХПН, врожденными аномалиями внутренних органов и т.д.) [139, 147].

Высокая встречаемость мужского гипогонадизма и андроген-дефицитного состояния в трудоспособном возрасте усугубляет течение



сердечно-сосудистых заболеваний, ухудшая качество жизни мужчин [89, 156].

Функциональная недостаточность половых желёз и андрогенная недостаточность воспалительного или инфекционного (сифилис, гонорея, паротит, туберкулез,) генеза сопровождаются развитием евнухоидизма, который клинически проявляется недоразвитием первичных половых признаков и гигантизмом, слишком длинными верхними и нижними конечностями, узкими плечами и широким тазом, снижением полового влечения, полным отсутствием оволосения в подмышечных впадинах, лобной области и на лице [9].

Таким образом, клиническая картина первичного мужского гипогонадизма отличается полиэтиологичностью и зависит от возрастного и полового аспекта, от факторов риска развития, от степени и продолжительности андрогенной недостаточности и от коморбидного статуса. Основные клинические проявления мужского гипогонадизма сопровождаются нарушениями в мочеполовой, вегетососудистой, психоэмоциональной, соматической и эндокринной сферах.

### **1.3. Состояние андрогенных и гонадотропных гормонов при первичном мужском гипогонадизме**

Андрогены как стероидные половые гормоны синтезируются у мужчин яичками (95,0%) и у женщин яичниками, и в сетчатом слое коры надпочечников. Андрогены ответственны за развитие мужских вторичных половых признаков [13].

В основном в надпочечниках синтезируется дегидроэпиандростерон (ДГЭА), а только в 5-6% случаев вырабатывается яичками. Как прогормон ДГЭА обладает низким андрогенным действием и участвует в образовании половых гормонов: андрогенов (андростендиона и тестостерона) и эстрогенов (эстрадиола и эстрогена) [61].

Тестостерон – считается лидирующим мужским половым гормоном. В более половине случаев (57,0%) тестостерон, поступая в кровь, связывается с

высокомолекулярным белком (глобулином), примерно в 40% случаев тестостерон связывается с альбумином и около 3% остаётся свободным. Глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), участвует в транспортировке тестостерона, эстрадиола и 5-дигидротестостерона. У здоровых мужчин за сутки в плазму крови синтезируется примерно 6 мг тестостерона [69, 70, 82].

Гонадотропные гормоны (ГТГ), синтезируясь передней долей гипофиза, регулируют функцию половых желёз. К ГТГ относятся фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) лютеотропный гормон (пролактин) [58, 70].

При первичном мужском гипогонадизме наблюдается тестикулярная недостаточность, сопровождающаяся снижением концентрации тестостерона в плазме крови и иммунологическими нарушениями [18].

Таким образом, первичный мужской гипогонадизм отличается андроген-дефицитным состоянием и требует ранней коррекции для предотвращения осложнений.

#### **1.4. Эффективность и побочные действия андроген-заместительной терапии**

Тестостерон в нормальных значениях участвует в развитие половых органов, в изменение тембра голоса, в росте волос на лице, груди, в укреплении костей и мышечной системы, отвечает за состояние сперматогенеза, кроветворения, жировотложения и синтеза эстрогена [86, 107, 143].

Андрогены влияют на стволовые клетки костного мозга, стимулируют синтез эритропоэтина почками и увеличивают уровень гемоглобина и гематокрита [84, 133, 136].

Высокая встречаемость мужского гипогонадизма и андроген-дефицитного состояния в трудоспособном возрасте усугубляет течение

сердечно-сосудистых заболеваний, ухудшая качество жизни мужчин [91, 92, 112, 130, 134].

Метаболизм андрогенных и гонадотропных гормонов при первичном мужском гипогонадизме нарушается. Учитывая влияние дефицита тестостерона на развитие и прогрессирование симптомов гипогонадизма, ассоциированного мужским бесплодием, на современном этапе актуальным является применение заместительной терапии препаратами тестостерона [80, 102, 110, 129].

Тестостерон относится к мужским половым гормонам, который играет роль в функционировании органов репродукции и приобретении мужских черт лица и развитии половых органов, но следует помнить и об их побочных действиях: приапизм, повышенное половое возбуждение, олигоспермия; снижение объема эякулята, гинекомастия, увеличение размера простаты, задержка натрия и воды, гипергликемия, полицитемия, депрессия, нервозность, увеличение или уменьшение либидо, артериальная гипертензия, тошнота, диарея, боли в области живота [80, 129, 142, 148].

С другой стороны, другими факторами риска развития мужского гипогонадизма являются различные патологические состояния спермы. Среди 12% субфертильных мужчин были обнаружены тяжелые формы олигоазооспермии или азооспермии [152].

Несмотря на инновационные достижения в сфере диагностики консервативного и хирургического мужского гипогонадизма лечение является малоэффективным [61].

Прежде чем приступать к терапии, необходимо установить причину. При ранних стадиях атрофии яичек применяют хорионический гонадотропин [83].

Длительный и неадекватный приём гормонов приводит к резкому снижению собственного тестостерона и нарушает функциональную способность сердечно-сосудистой системы, печени, почек, повышает риск тромбообразования и внезапной смерти [83, 115, 116].

Лечение заключается в назначении тестостерона и других андрогенов, витаминотерапии. Однако заместительная терапия бывает недостаточно эффективной из-за нарушения рецепции андрогенов клетками-мишенями половых желез, половых органов и других тканей [3, 4, 5, 18].

Таким образом, первичный мужской гипогонадизм отличается андроген-дефицитным состоянием и требует ранней коррекции для предотвращения осложнений.

Ученый Шарль Броун-Секар (1889) в возрасте 72 лет в биологическом обществе Парижа сообщил, что после введения парентерально экстракта яичек собак и морских свинок обнаружил омоложение своего организма. Он подчеркнул, что в организме произошли существенные изменения: ощущение бодрости и прилива энергетических сил, чувства восторга и удовольствия от половой жизни [61].

Андроген-заместительную терапию (АЗТ) необходимо провести только при гипогонадизме органического характера, при функциональном гипогонадизме рекомендуется вести здоровый образ жизни, коррекция психоэмоциональных нарушений, изменить поведенческий характер, применять низкокалорийную диету и заниматься физическими упражнениями [6, 18, 19, 72].

Учитывая влияние дефицита тестостерона на развитие и прогрессирование симптомов гипогонадизма, на современном этапе актуальным является применение заместительной терапии препаратами тестостерона [69, 70, 95, 112].

Природный тестостерон при пероральном, сублингивальном или внутримышечном введении быстро всасывается и разрушается, следовательно, поддерживать его физиологический уровень достаточно трудно [80, 81]. Поэтому для эффективной терапии андрогенами требуются либо лекарственные формы, обеспечивающие постоянное выделение тестостерона, либо применение его химических аналогов. В настоящее время существует достаточно широкий спектр препаратов тестостерона для

проведения заместительной терапии гипогонадизма. Этот перечень включает в себя пероральные формы (Андриол), масляные растворы для внутримышечных инъекций, а также трансдермальные гели и пластыри. Поскольку все препараты тестостерона обладают определёнными преимуществами и недостатками, при выборе метода гормональной терапии необходимо руководствоваться принципами эффективности, безопасности и удобства применения. Во многих странах наиболее популярны инъекционные формы эфиров тестостерона [70].

В России в настоящее время зарегистрированы комбинированные препараты для внутримышечного введения, содержащие смесь эфиров тестостерона капроната, изокапроната, пропионата и фенилпропионата, которые характеризуются разной фармакокинетикой, что обеспечивает пролонгацию действия препарата [135].

Тестостерона пропионат начинает действовать быстро и клиническая эффективность высокая при инсулинорезистентности у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, ассоциированного гипогонадизмом [94].

Однако при длительном приеме тестостерон приводит к внезапной гиперемии лица, шеи, верхней части туловища, к чувству жара, колебаниям уровня АД, кардиалгии, головокружению, чувству нехватки воздуха, к снижению либидо, эректильной дисфункции, к расстройству оргазма, снижению фертильности эякулята, поллакиурии, к вегето-сосудистым нарушениям, психоэмоциональным расстройствам, раздражительности, быстрой утомляемости, ослаблению памяти и внимания, бессоннице, депрессивным состояниям, ухудшению общего самочувствия, работоспособности, творческой продуктивности [97, 98, 120, 135].

Соматические расстройства сопровождались уменьшением количества мышечной массы, снижением плотности костной ткани, появлением или нарастанием выраженности висцерального ожирения, истончения и атрофии кожи. Эндокринные расстройства проявлялись ожирением, увеличением молочных желёз, уменьшением оволосения на лице [3, 6, 7].

В последние годы были созданы препараты для трансдермального использования. К ним относятся гели тестостерона и дигидротестостерона, а также пластыри. Тестостерон может быть использован в виде кристаллических имплантатов, вводимых под кожу, которые обеспечивают равномерное выделение гормона в течение 6 месяцев. На сегодняшний день наиболее удобным лекарственным средством для ЗГТ андрогенного дефицита является тестостерона аундеканоат. Он обладает замедленным высвобождением действующего вещества, поэтому его можно применять в виде инъекций всего 4 раза в год [110].

Поскольку после инъекций препарата уровень тестостерона в течение 12 недель поддерживается в физиологических пределах, без патологических повышений и снижений, такой режим терапии обеспечивает значительное преимущество перед другими схемами лечения, предусматривающими в среднем 22 инъекции в год. Важными преимуществами для пациента являются быстрое наступление эффекта и длительность действия препарата, позволяющая отказаться от частых визитов к врачу. Клинические исследования тестостерона ундеканоата продемонстрировали его высокую эффективность и относительную безопасность [159].

В широкомасштабном исследовании Jockenhovel и соавт. (2004) при сроках наблюдения до 24-х месяцев проводили терапию тестостерона ундеканоатом с 12-недельными интервалами. Авторы пришли к выводу о том, что за все время исследования уровень тестостерона всегда оставался в пределах нормы, не было супрафизиологических пиков тестостерона, пациенты были эмоционально стабильны, отмечено улучшение настроения и сексуальной функции, не было отрицательного влияния на простату и гематологические параметры [140, 141].

На фоне постоянного применения тестостерона ундеканоата наблюдается постепенное, но стабильное снижение уровней не только эстрадиола и ГСПС, но и гипофизарных гормонов (ФСГ и ЛГ) при

умеренном повышении в физиологических рамках концентрации сывороточного гемоглобина [100].

Результаты серии исследований свидетельствуют, что тестостерон улучшает кровоснабжение миокарда у мужчин с ИБС, в частности увеличивается диаметр коронарных артерий, увеличивается толерантность к физической нагрузке. Эффективность тестостерон-терапии изучена также у мужчин с хронической сердечной недостаточностью. Тестостерона пропионат вводится внутримышечно 1 раз в 2–3 дня. Комбинация эфиров тестостерона Сустанон (Organon, Голландия) вводится внутримышечно 1 раз в 3–4 недели. Тестостерона энантат Тестэн (В.М. Pharmaceuticals, Индия) вводится внутримышечно 1 раз в 2–3 недели. Тестостерона ундеканат Небидо (Bayer Schering, Германия) вводится внутримышечно 1 раз в 3 месяца [93].

Таким образом, тестостерон улучшает функциональное состояние миокарда, а также снижает сердечно-сосудистый риск.

Нормализация содержания тестостерона на фоне андрогенотерапии уже к 30-й неделе от начала лечения сопровождалась достоверным снижением ИМТ, что согласуется с литературными данными о положительном влиянии тестостерона на регресс висцерального ожирения — основного критерия МС. [60].

Следует отметить, что корригируя проявления андрогенодефицита, тестостерон угнетает сперматогенез, усугубляя течение первичного гипогонадизма. Согласно европейским рекомендациям, в рамках лечения мужского бесплодия заместительная терапия тестостероном строго противопоказана [134].

Тестостерон играет роль в приобретении мужских черт лица и развитии половых органов, но следует помнить и об их побочных действиях: приапизм, повышенное половое возбуждение, олигоспермия, гинекомастия, увеличение размера простаты, задержка натрия и воды, полицитемия, нервозность, артериальная гипертензия, тошнота и диарея [142].

Фермент — ароматаза надпочечников участвует в преобразование андрогенов в эстрогены. Процесс преобразования происходит в гонадах и в плаценте [150].

Многочисленные исследования доказали неэффективность применения гормональной терапии при гипогонадизме, показано развитие интерстициального фиброза, атрофии семенных канальцев и угнетение сперматогенеза в экспериментальной модели [151].

В экспериментальном исследовании на крысах доказано значимость внеклеточного матрикса, молекулярных и клеточных стимуляторов в развитии раковых клеток [151].

Длительный приём гормонов приводит к резкому снижению собственного тестостерона, повышается риск развития метаболического синдрома, нарушается функциональная способность сердечно-сосудистой системы, печени, почек, предстательной железы, повышается риск тромбообразования и внезапной смерти, а также достаточно высокая стоимость заместительной терапии делают актуальным вопрос о поиске других методов терапии гипогонадизма [139, 151, 153].

Таким образом, подытоживая литературные данные, следует отметить, что андроген-заместительную терапию необходимо провести только при гипогонадизме органического характера, при функциональном гипогонадизме рекомендуется вести здоровый образ жизни, коррекция психоэмоциональных нарушений, изменить поведенческий характер, применять низкокалорийную диету и заниматься физическими упражнениями, улучшающими кровообращение тазового дна.

### **1.5. Эффективность и безопасность применения фитопрепаратов и пищевых продуктов в комплексном лечении андрогенной недостаточности**



Высокоэффективным и безопасным методом воздействия на мужскую фертильность, уровень тестостерона и качество сперматогенеза является использование различных природных фитопрепаратов, пищевых продуктов и не жирных сортов мяса животных [45].

Райлис (400 мг) – фитопрепарат (немецкого производства), в состав которого входит корень ложного женьшеня, улучшает умственную работоспособность, эректильную функцию и качество спермы, стимулирует выработку эндогенного тестостерона, нормализует артериальное давление, снижает уровень холестерина и глюкозы в крови, оказывает антибактериальное и противовоспалительное действие [40, 103, 111, 161].

Настойка женьшеня на спирту увеличивает концентрацию мужских половых гормонов (по 15–20 капель 2–3 раза в день, в течение месяца перед за 30 мин. до еды) [11, 53, 109, 110].

Доказана высокая эффективность и безопасность биологически активного комплекса растительного происхождения «Андромакс» (750 мг) - препарат, обладающий андроген-заместительной способностью у мужчин, улучшает эректильную функцию [91].

Натуральным средством для повышения концентрации тестостерона и улучшения качества сперматогенеза и мужской потенции является масло чёрного тмина. Масло чёрного тмина содержит кальций, омега-3, аминокислоты, витамины (B1 B2 B3), витамины группы A и E, селен, цинк. Иракские учёные доказали, что растительный препарат чёрного тмина является высокоэффективным и единственным методом лечения мужского бессилия и бесплодия или вспомогательным методом при комплексной терапии [12, 46].

Грецкий орех, содержащий цинк, с топлёным мёдом является эффективным методом для повышения уровня тестостерона (300 грамм ядер грецкого ореха или миндаля и 250 грамм топленого меда) по 2 чайные ложки 3 раза за 25 минут до еды [10, 22, 33].

Научными исследованиями доказано, что имбирь стимулирует выработку тестостерона и увеличивает мужскую фертильность [35].

Отечественными и иностранными учёными доказано, что при недостатке цинка развивается мужской гипогонадизм, нарушается сперматогенез, мужская фертильность. В устрицах, грецком орехе, в фасоли и в курином мясе содержится большая концентрация цинка [30, 47].

Шотландские учёные доказали, что гранат обладает антиоксидантным действием, повышает сексуальное состояние мужчин, концентрацию тестостерона, нормализует уровень артериального давления, улучшает психоэмоциональное состояние [54].

Овощи, богатые минералами магния (шпинат, капуста), увеличивают концентрацию тестостерона [36].

Экспериментальное исследование на собаках показало, что рыбий жир (особенно скумбрия, форель, сардины и сельдь) улучшает мужскую фертильность, повышает уровень тестостерона и сперматогенез, так как в составе имеются полезные жирные кислоты - омега-3 [40].

Установлено, что оливковое масло, повышая концентрацию тестостерона, устраняет половую слабость у мужчин. Греческий исследователь Кристан Крисоху в исследованиях 660 мужчин в возрасте 60 лет доказал (2017), что оливковое масло повышает потенцию, но при повышении уровня артериального давления во время секса с целью предотвращения инсульта или инфаркта миокарда с помощью оливкового масла концентрация тестостерона резко снижается. В состав оливкового масла входят мононенасыщенные жирные кислоты и витамин Е, являющиеся также антиоксидантами [38].

Лук также относится к антиоксидантам. Проведенные на крысах опыты в Иранском университете доказали, что луковый сок, введенный прямо в желудок во много раз увеличивал концентрацию тестостерона. Сок красного лука повышает либидо, увеличивает уровень тестостерона и улучшает качество сперматозоидов [45].

Мясо баранины и говядины богато витамином В12, белком и цинком, что также повышает потенцию и тестостерон [8].

Французские ученые провели научное исследование на 100 мужчинах в возрасте от 18 до 44 лет. Все пациенты были распределены на 2 группы: 1 группа больных принимала картофельное пюре с перцем чили, тогда как 2 группа пациентов принимала пюре без перца. В результате было выявлено, что у пациентов 1 группы уровень тестостерона увеличился в несколько раз, тогда как у пациентов 2 группы концентрация тестостерона оставалась низкой [45].

Многие диетологи доказали, что куриные и перепелиные яйца повышают уровень тестостерона [45].

*Peganium harmala* (хазориспанд) возбуждает ЦНС, снижает артериальное давление, расширяет сосуды, отвары из гармалы применяют при бесплодии, обладает противовоспалительным, антибактериальным и иммуностимулирующим действием на организм [62, 63].

Фитотерапевты всего мира настойку родиолы розовой (золотая корень) рекомендуют применять при мужском бесплодии, андрогенной недостаточности, снижении эректильной функции, импотенции, при снижении подвижности сперматозоидов [17].

Экстракт Корень солодки (*Glycyrrhiza glabra*, рещай ширинбия) обладает модулирующим действием при дисфункцию яичек, вызванный токсическим влиянием метатрексата [119].

Доказано, что наноэкстракт золота (*Bauhinia variegata*) обладает антидиабетическим действием при сахарном диабете у крыс [137].

Установлено, что чрезмерное употребление соли приводит к нарушению водно-солевого обмена, с другой стороны, повышенная концентрация натрия подавляет синтез тестостерона [46].

Таким образом, высокоэффективным и безопасным методом воздействия на мужскую фертильность, уровень тестостерона и качество

сперматогенеза является использование различных натуральных пищевых продуктов, фруктов, овощей и фитопрепаратов.

### **1.6. Стволовая клетка и современные достижения отечественных и зарубежных урологов при лечении первичного мужского гипогонадизма**

Несмотря на инновационные достижения в сфере диагностики, консервативное и хирургическое лечение мужского гипогонадизма является малоэффективным.

В настоящее время продолжается поиск новых способов лечения МГ. Одним из перспективных направлений признано использование клеточной терапии [31, 42, 169].

Уникальные способности стволовых клеток к длительной пролиферации и к дифференцировке делают их перспективным инструментом для клеточной терапии [24].

В последние годы, на современном этапе, применяют инновационные методы лечения фертильности мужского бесплодия с аутологичными мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) [168]. Трансплантация обогащенных клеточных культур является безопасным методом, который усиливает эффективность восстановления герминогенной и сперматогенной функции яичек. В этом отношении клеточная терапия является чрезвычайно эффективной, поскольку трансплантация мезенхимальных клеток костного мозга, жировая ткань, пупочный канатик, предшественники клеток Лейдига и сперматогониальные клетки стимулируют регенерацию и функциональную способность поврежденных клеточных структур [42, 48, 51, 105, 113, 169].

Стволовые клетки – это клетки предшественники, родоначальники всех наших клеток, обладающие самообновлением и дифференцировкой в специализированные ткани. Из стволовых клеток развивается эмбрион [49].

В зависимости от источника их получения стволовые клетки можно разделить на три основные группы: эмбриональные, фетальные и постнатальные (стволовые клетки взрослого организма). Фетальные стволовые клетки получают из плодного материала после аборта (внутриутробное развитие плода, составляет 9-12 недель) [87, 164].

Известно несколько видов стволовых клеток. К общезначимым стволовым клеткам относятся — зигота и бластомеры (образовавшиеся при делениях зиготы). Эти клетки, являясь тотипотентными стволовыми клетками, участвуют в выращивании целого органа [50].

К менее значимым клеткам относятся плюрипотентные стволовые клетки (ПСК), развивающиеся при делениях. Они могут давать начало всем клеткам организма, исключением является плацента, вследствие чего целый новый организм из одной такой клетки вырастить невозможно [29, 166].

Клетки CD133+ рака легкого с высокой степенью онкогенности проявляют стволовые свойства и не подвергаются лечению цисплатином [78].

К мультипотентным стволовым клеткам относятся «более или менее потентные» клетки. Вследствие дифференцировки мультипотентных клеток развиваются олигопотентные (небольшое количество клеток) и унипотентные (по одному типу) клетки. Стволовые клетки получают из костного мозга (КМ) взрослого человека, пуповинной крови (ПК) и цельной крови [52].

Стволовых клеток в цельной крови меньше, чем в костном мозге и пуповинной крови, и культивирование цельной крови является процессом кропотливым и часто невыгодным. В циркулирующей крови выявлены незрелые стромальные гемопоэтические (CD-34-) клетки, тогда как в костном мозге клеток CD34+ предшественников меньше [24, 37].

На современном этапе законодательно в России разрешено использование только мезенхимальных аутологических стволовых клеток. Их получают от самого пациента, и в отличие от других типов они

полностью совместимы с организмом пациента, не вызывают реакции отторжения [24].

Пациенты, страдающие неопроцессом, получавшие химиотерапию, в большинстве случаев страдают азооспермией. В этом отношении криоконсервация ССК молодых пациентов является перспективным направлением в терапии азооспермии [53, 75, 99, 110, 117, 120].

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) выделяют из эмбрионов ранних стадий развития. Установлено развитие злокачественных опухолей и иммунное отторжение при применении ЭСК. Возможно, это связано с плюрипотентностью недифференцированных клеток *in vivo*, в то же время онкогенетическая трансформация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) остаётся спорной. Применение стволовых клеток в клинической медицине известно с давних времен. Проводили инъекции стволовых клеток непосредственно в поврежденный орган и пытались выращивать ткань или целый орган с последующей пересадкой его больному [8,106].

Учёными доказано, что СК участвуют не только в процессе кроветворения, но и в формировании других клеток организма. Из СК можно вырастить кардиомиоциты, миоциты, остециты, хрящ и нейрон [157].

Стволовые клетки, обладая уникальными свойствами внедряются в пораженную часть ткани, могут синтезировать биологически активные вещества, которые стимулируют рост других клеток, влияя благотворно, и дифференцируются в те клетки, которые поражены [57, 59].

Учёные из Калифорнийского университета в лабораторных условиях культивировали сперматогониальные стволовые клетки (ССК), которые в будущем позволят внедрить терапию в практику лечения мужского бесплодия. Доказано, что ССК быстро делятся и созревают, что позволит становиться отцами мужчинам даже старше 65 лет [56].

Учёные из гарвардского университета во главе с Харальдом Отгом (2013) вырастили и пересадили целую почку крысы живому грызуну [30].

Китайские ученые впервые получили потомство от искусственных сперматозоидов, выращенных из стволовых клеток подопытных животных, что в перспективе может решить проблемы бесплодия у мужчин [85].

Учёными РФ в МГУ был предложен новый подход к лечению мужского бесплодия с применением мезенхимальных стволовых клеток для стимулирования образования сперматозоидов [29].

Хуан Я.С. (2010) в своей экспериментальной работе на крысах показал наличие эректильной дисфункции, обусловленной гиперлипидемией, и доказал эффективность интракавернозного введения стволовых клеток, полученных из жировой ткани [21].

На современном этапе мезенхимальные стволовые клетки (МСК) применяются практически во всех областях медицины, в том числе в лечении урологической патологии: при мужском и женском бесплодии, хронической почечной недостаточности, хроническом простатите, хроническом пиелонефрите и эректильной дисфункции [79].

Одновременно в этот же год был проведен другой эксперимент: ученые вырастили и имплантировали ткань пещеристого тела полового члена у кроликов. Двенадцать экспериментальных кроликов были спарены с самками, вследствие чего четыре самки забеременели. Это доказывает эффективность клеточной терапии при выраженной эректильной дисфункции и решение серьезной проблемы: протезирование полового члена [86, 92].

Мезенхимальные стволовые клетки содействуют рассасыванию рубцовой и фиброзной ткани, развитию новой сосудистой сети, обновляют ткани почек и предстательной железы, улучшают эректильную функцию, дизурические явления и недержание мочи [92].

Группа немецких ученых провела трансплантацию стволовых клеток при почечной недостаточности и эректильной дисфункции и получила хорошие результаты. Доктор Хаар подчеркнула, что однократная инъекция стволовых клеток восстанавливает половую функцию мужчин, которые резистентны на Виагру. У мужчин из клеток жировой ткани живота были

извлечены стволовые клетки и введены обратно самим пациентам. В результате в течение шести месяцев у всех мужчин восстановилась эректильная функция [83].

При неэффективности консервативного лечения рекомендуется хирургическое лечение. Проводят выпрямление полового члена на фаллопротезе (фаллоимплантацию). Применение МСК является весьма эффективным в этих случаях [60].

Доказана эффективность интрамиокардиального введения моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга пациентам с ИБС, осложненной сердечной недостаточностью [57].

Трансплантация обогащенных клеточных культур является безопасным методом, который усиливает эффективность восстановления герминогенной и сперматогенной функции яичек. Использование данного метода приводит к усилению собственных регенераторных возможностей, более быстрому, чем в контроле, восстановлению сперматогенеза и показателя фертильности с достаточно высокими индексами [37].

Поиск возможностей эффективной терапии при секреторном бесплодии является чрезвычайно актуальным, но недостаточно изученным вопросом.

Для восстановления фертильности у бесплодных животных широко применяется трансплантация сперматогенных стволовых клеток [31].

Трансплантация сперматогенных стволовых клеток мышей обезьяне привела к восстановлению сперматогенеза до уровня сперматид и метаболизма тестостерона в семенниках.

Таким образом, первичный мужской гипогонадизм отличается полиэтиологичностью. Клиническая картина зависит от возрастного и полового аспекта, факторов риска развития, от степени и продолжительности андрогенной недостаточности и коморбидного статуса. Основные клинические проявления мужского гипогонадизма сопровождаются нарушениями в мочеполовой, вегетососудистой, психоэмоциональной, соматической и эндокринной сферах. Комплексная терапия первичного



мужского гипогонадизма включает МСК, фито-андроген-заместительную терапию с физическими упражнениями, улучшающими кровоток в тазовом дне, тестостерон-повышающее лечебное питание, психотерапевтические беседы.

Комплексная терапия по сравнению с изолированной андроген-заместительной терапией является высоко эффективным, безопасным и перспективным методом, приводящим к уменьшению дозы применяемого тестостерона, сокращению длительности его приёма, устранению симптомов недостаточности тестостерона, восстановлению фертильности, вирилизации и сперматогенеза, увеличению полового члена и яичек.

## **Глава 2. Материал и методы исследования**

### **2.1. Клиническая характеристика обследуемых больных**

Исследование проведено на кафедре урологии ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, базирующейся в ГУ «Республиканский научно-клинический центр урологии» Республики Таджикистан, и в лаборатории стволовых клеток (ЛСК) и ЦНИЛ за период 2017-2021гг.

Диагноз гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм у мужчин ставился согласно утверждённой Всемирной организацией здравоохранения Международной классификации болезней (10 пересмотра).

**При составлении дизайна исследования соблюдены все принципы экспериментального исследования [15, 37, 44].**

Первым этапом явилось выявить прикладную проблему, возникшую на практике. Вторым этапом явилось создание научной проблемы (объект и предмет). Третьем этапом: разрешить проблему экспериментальным исследованием.

Объект исследования – это случаи, возникшие в клинической практике, выбранные для дальнейшего исследования. Предмет исследования – имеющиеся взаимообусловленные клинические проявления, поставленная цель и задачи объекта исследования.

На основании имеющихся проблем, возникших в практике уролога, развившихся побочных осложнений АЗТ (препаратов тестостерона) среди пациентов с первичным мужским гипогонадизмом была сформирована экспериментальная группа среди беспородных кроликов для решения этого вопроса.

Проведено двойное рандомизированное параллельное клиническое исследование. Для оценки эффективности комплексного лечения первичного мужского гипогонадизма были сопоставлены результаты андроген-заместительной терапии (АЗТ).

Под наблюдением находились 73 пациента с первичным мужским

гипогонадизмом в возрасте от 42 до 63 лет.

**Критерии включения:**

1. Верифицированный диагноз МГ;
2. Возраст больных от 42 до 63 лет;
3. Согласие пациента на обследование;
4. Результаты обследования поведенческого характера;
5. Низкий уровень тестостерона;
6. Применяемая доза тестостерона при терапии МГ.

**Критерии исключения:**

1. Вторичный мужской гипогонадизм;
2. Возраст мужчин до 42 лет;
3. Декомпенсированные заболевания внутренних органов;
4. Метастатические поражения внутренних органов;
5. Несогласие пациентов на обследование.

С целью оценки эффективности проводимой терапии пациенты с первичным мужским гипогонадизмом распределены на 2 группы: I группа больных получала только изолированную АЗТ и II группа комплексную: АЗТ, фито-диетотерапию, упражнения Кегеля и психотерапевтические беседы.

АЗТ состояла из внутримышечных введений тестостерона ундеcanoат 1000 мг в 4 мл масляного раствора. Продолжительность терапии составляла 30 недель (всего 3 инъекции препарата - в начале исследования, через 6 и 18 недель). Всем пациентам был назначен фитопрепарат Райлис (производство Германия) по 400 мг 2 раза в день.

Все пациенты получали устные и письменные рекомендации по изменению психоэмоционального фона, пищевого поведения и усилению физической активности.

При первичном мужском гипогонадизме, сопровождавшимся эректильной дисфункцией, с учётом показаний и противопоказаний рекомендовали комплекс упражнений Кегеля.

При наличии острых воспалительных процессов, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, после оперативных вмешательств упражнения Кегеля были противопоказаны.

Неподвижный образ жизни, хронические воспалительные процессы половых органов приводят к ухудшению кровообращения и застойным явлениям мышц тазового дна, снижению тонуса лобково-копчиковой мышцы, на которую опираются органы гениталий и брюшной полости. Каждое упражнение было проведено до 30 секунд не перенапрягаясь, регулировали ритмичность дыхания и сосредоточивались на области гениталий, приводя к расслаблению мышц, несколько напрягаясь на лобково-копчиковые мышцы. При этом сдерживали напряжение мышц до 3-х секунд и спустя 3 секунды отдыха вновь повторяли упражнения до 15-20 раз.

Упражнения Кегеля проводили у пациентов до 3-х раз в день.

При каждом вдохе наблюдали сокращение мышц гениталий, при выдохе их расслабление.

Психологические настройки, лечебное питание, нормальный сон и проведенный комплекс упражнений Кегеля улучшают кровообращение и иннервацию в области гениталий, убирают застойные явления мышц тазового дна и половых органов, и эректильную дисфункцию; в динамике увеличивают выработку мужских половых гормонов, улучшают сперматогенез и самочувствие мужчин.

Психотерапевтические беседы были направлены в первую очередь на борьбу с астено-невротическим синдромом, чувством тревоги и неуверенности в половой жизни, для улучшения эректильной функции пациента, возрождения самоуверенности, внутреннего спокойствия и бодрости.

Правильно выбранный рацион питания при мужском гипогонадизме является самым верным и высокоэффективным в проведении как терапии, так и профилактики эректильной дисфункции.

На завтрак нашим пациентам была рекомендована гречневая, перловая или пшенная каша на молоке и воде, на десерт грецкий орех с мёдом по 2 чайных ложки 2 раза в день через 30 минут после еды, запивая молоком или кипяченной водой. Через 3 часа 1 чайная ложка черного тмина.

На обед бульон из куриного филе (грудинки без косточки) и салат из куриного филе, красного лука, с зернами граната, на оливковом масле, и стакан гранатового сока. На десерт измельчали 10 шт. миндаля, заливали их ½ стакана горячей воды и 4 столовыми ложками меда, и употребляли по 1 столовой ложки 3 раза в день.

На ужин салат из капусты, с грецкими орехами, зернами граната, на оливковом масле. Тыквенные семечки 100 гр. (лучше сушеные, чем жаренные) и стакан гранатового сока. Далее через 3 часа приняли стакан гранатового сока (таблица 2.1.1).

**Таблица 2.1.1. - Лечебное питание, повышающее концентрацию тестостерона и улучшающее мужскую фертильность**

1.	Завтрак	
	Лапша с творогом Нежирный творог	300 грамм ядер грецкого ореха или миндаля и 250 грамм топленого меда по 2 чайных ложки 3 раза за 25 минут до еды
	Вареные яйца всмятку	Сливочное масло
	Омлет с овощами, салат - зелень – петрушка	Богат цинком
	Гранатовый сок	Повышает сексуальное состояние мужчин, повышает концентрацию тестостерона, нормализует уровень артериального давления
2.	Обед	

	Каша рисовая, протертая перловая, гречневая, пшенная	Клетчатка, содержащаяся в грубых крупах, поступая в кишечник, вызывает повышенную перистальтику. Повышенная перистальтика вызывает восстановление микроциркуляции малого таза, в предстательной железе и в яичках.
	Тефтели мясные из баранины	Богаты витамином В12 и белком, повышают потенцию и тестостерон
	Желтый перец, кабачки и баклажаны	Кабачки являются основным хранителем натрия, повышают тестостерон в организме.
	Вермишель отварной, котлеты мясные из телятины	Богаты витамином В12 и белком, повышают потенцию и тестостерон
	Петрушка и укроп	Горчица, укроп, шпинат (шпинат также вызывает выброс огромного количества андростерона, повышает либидо) Содержат органический цинк для синтеза тестостерона.
	Овощной салат с оливковым маслом, вареной куриной грудкой	Оливковое масло вызывает повышение тестостерона.
<b>3.</b>	<b>Ужин</b>	
	Отварная цветная капуста	Улучшает мужскую фертильность
	Рыбий жир (особенно скумбрия, форель, и сельдь)	Улучшает мужскую фертильность, повышает уровень тестостерона и сперматогенез, так как в составе имеются полезные жирные кислоты - омега-3
	Лук	Антиоксидант
	Курица отварная	повышает уровень тестостерона и сперматогенеза
	Шпинат, капуста	Увеличивают концентрацию тестостерона
	Овощи сырые. Тыквенная каша с крупами	Улучшают мужскую фертильность, повышают уровень тестостерона

Параллельно исследование проведено на 45 лабораторных беспородных кроликах в репродуктивном возрасте (7 мес.), с массой тела  $4,5 \pm 0,5$  кг.

В свою очередь обследуемые кролики были распределены на 3 группы:

В I группу вошли кролики (n=10), которые получали только андроген-

заместительную терапию (АЗТ), во II группу (n=10) вошли кролики, которые получали АЗТ, фито (Райлис) - диетотерапию; III группу (n=15) составили кролики, у которых было проведено комплексное лечение с применением МСК и фитопрепарат - Райлис из расчета на кг массы тела кролика (мг/кг) (рис. 2.1.2).

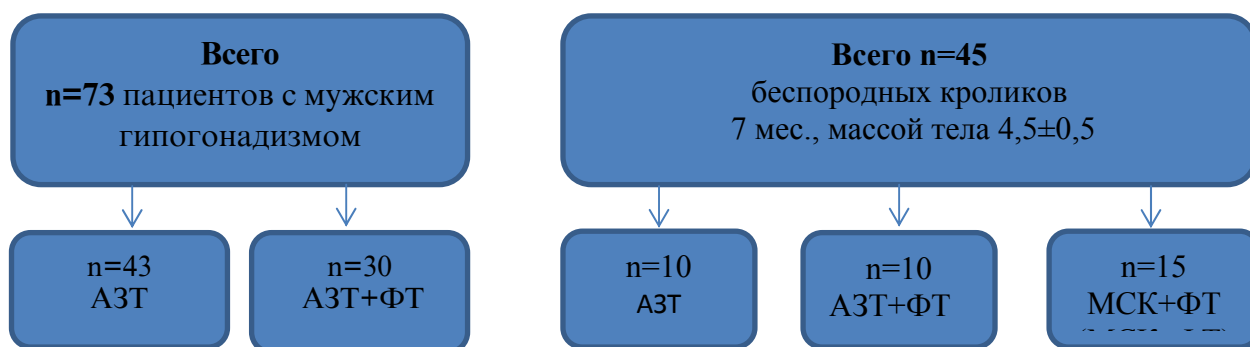
Контрольную группу составили 10 здоровых кроликов с аналогичным возрастом и полом. У кроликов исследовали поведенческий характер и фертильность.

Все кролики находились в стандартных условиях вивария, при температуре 23-24 °С и получали сбалансированный корм и фильтрованную питьевую воду. Шерсть кроликов была коротко подстрижена. Нормальная температура тела кроликов колебалась в пределах  $39,0 \pm 0,5$  градусов, в мошонке  $35 \pm 0,5$ .

Контрольную группу составили 10 здоровых кроликов с аналогичным возрастом и полом. У кроликов исследовали поведенческий характер и фертильность (путём подсаживания 1 самца к трём половозрелым самкам) до и после введения ММСК.

Перед проведением научного исследования была создана экспериментальная модель первичного мужского гипогонадизма у беспородных кроликов путем временной неполной перевязки нитью дистальной части семенного канатика в течение трех суток, что привело к частичной окклюзии яичковой артерии.

Параллельный дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.1.



**Рисунок 2.1.1. - РКИ. Параллельный дизайн исследования**

Перед проведением научного исследования была создана экспериментальная модель первичного мужского гипогонадизма у беспородных кроликов путем временной неполной перевязки нитью дистальной части семенного канатика в течение трех суток, что привело к частичной окклюзии яичковой артерии.

## 2.2. Методы исследования

Клиническое обследование проведено по общепринятым стандартам.

Проведен ретро- и проспективный анализ анамнестических данных (перенесенные инфекционные заболевания, сахарный диабет, гипотиреоз, подагра, ХПН, травма, наличие наследственных заболеваний, злоупотребление курением и алкоголем).

Состояние андрогенного статуса пациентов с первичным МГ расценивали по антропометрическим данным (рост, массы тела, конституция), по степени оволосения и подкожно-жировой клетчатки, по тембру голоса, по состоянию половых и молочных желез.

Оценивали соматический статус и антропометрические данные: измеряли рост (с помощью механического ростомера) и вес тела (с помощью электронных напольных весов).

Антропометрические данные измеряли с помощью компьютерной программы Auxology Calculator 1.0 («Pfizer», США).

Индекс массы тела (ИМТ) определялся по формуле  $\text{ИМТ} = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{Рост}^2 \text{ (м)}}$ . С помощью сантиметровой ленты измеряли окружность талия на уровне пупка. Отношение талии к росту было рассчитано как талия / рост.

Для определения выраженности эмоциональной дезадаптации больных с первичным мужским гипогонадизмом использован психодиагностический метод: шкала тревоги Спилбергера: при наличии 45 баллов и более тревожность считалась высокой; при 31 - 44 балла - умеренная; до 30 баллов – тревожность считалась низкой.



Оценка полового развития и первичных и вторичных половых признаков у мужчин проводилась при клиническом осмотре по общепринятой методике.

Проводили первичный осмотр и исследование половых органов (мошонки, предстательной железы, полового члена) при дневном свете.

Расценивали цвет кожных покровов, симметричность расположения мошонки и ее плотность, строение, размеры гонад и полового члена.

Поверхностной пальпацией мошонки определяли состояние кожного покрова, форму, тонус, размеры и консистенцию гонад и их придатков, семенного канатика.

Лабораторные методы обследования включали общеклинические анализы крови.

Для исследования общего анализа крови утром натощак из безымянного пальца была взята кровь с помощью градуированной стеклянной пипетки.

Прием жирной пищи и алкогольных напитков, тяжелый физический труд за 2 дня до взятия крови были запрещены.

Показатели гемограммы интерпретировались автоматическим гематологическим анализатором (Beckmann Coulter) методом проточной цитометрии.

Для исследования биохимических анализов крови кровь брали из локтевой вены. Для оценки биохимических анализов крови кровь центрифугировалась со скоростью 3000 оборотов в мин в течение 15 минут при +4 °С.

Натощак измеряли уровень глюкозы крови глюкометром. Палец перед взятием крови массировали и обрабатывали спиртовым раствором и далее скарификатором прокалывали и далее кровь затыгивали автоматически.

Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови определяли колориметрическим ферментативным методом. Утром натощак кровь брали из локтевой вены. В норме уровень мочевой кислоты считался 202,3-416

мкмоль/л.

Перед взятием крови исключали тяжелые физические нагрузки, курение сигарет и прием алкогольных напитков.

Определяли уровень липидно-белкового спектра крови — общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) колориметрическим методом на биохимическом анализаторе Hitachi 912, с применением усредненных комплектов фирмы Roche (Швейцария).

Определение уровня холестерина проводили в автоматическом анализаторе с помощью набора реактивов «Diasis».

Уровень ЛПНП и ЛПВП в плазме крови оценивали по концентрации холестерина (расчетным) методом ультрацентрифугирования по формуле Фридвальда.

Для оценки полового созревания определяли объем, структуру и переднезадний размер (см), верхне-нижний размер (см), толщину яичка (см) с использованием орхидометра (тестикулометр, деревянное изделие) и эходопплерографии, и КТ (по показаниям).

На аппарате "Toshiba" по показаниям пациентам с мужским гипогонадизмом проводили компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР). Для этого больной принимал горизонтальное положение и все металлоизделия были сняты с одежды.

Перед взятием крови на половые гормоны первые 2 дня исключали психоэмоциональное перенапряжение, курение и прием кортикостероидов и других гормональных препаратов.

Концентрацию тестостерона в сыворотке крови определяли методом хемилюминесценции в автоматическом анализаторе (Vitros Eci, Великобритания, 2017).

Определение уровня тестостерона (норма 13-35 нмоль/л); ФСГ (норма 0,7 до 11,2 мМЕ/мл), ЛГ (норма 1,5-9,3 мМЕ/мл) и пролактин в плазме крови (45-377 мкМЕ/мл) проводилось хемилюминесцентным методом на

автоматизированном анализаторе "Cobas E 411" (Roche, Швейцария) с применением комплекта ИММУЛИТ (мед. фирмы, Москва).

Методом усиленной люминесценции и ультрафильтрации в сыворотке крови устанавливали уровень свободного тестостерона (Германия).

Полученный люминесцентный сигнал регистрировали мультианализатором (Victor 2, Финляндия).

Сыворотку крови в дозе 0,5 мл помещали в центрифужный фильтр после чего прибавляли 0,7 мл буфер (HEPES) при pH 7,4. Затем образованную смесь ставили на водяную баню (37°C) в течение полу часа, далее центрифугировали в течение 15 минут.

Для получения эякулята пациенты с МГ воздержались от полового акта от 3-х до 5 дней. Полученный эякулят в течение 1 часа был транспортирован в лабораторию.

Проводили макроскопический (цвет, запах, вязкость, pH) и микроскопический анализ эякулята (клеточный состав) камерой Маклера.

До сдачи спермограммы у пациентов исключали приём алкоголя, тепловых процедур и седативных препаратов).

Олигозооспермией считалась величина баллов – 5-6, когда количество сперматозоидов составило от 32 до  $13 \times 10^6$ , регистрация баллов от 7-9 показывала олигозооспермию, где количество сперматозоидов составило от 10 до  $3 \times 10^6$ . Азооспермия регистрировалась при наличии (10 балльной) или отсутствии признаков.

В ЦНИЛ ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино под руководством к.м.н. Ганиева Х.А. и при непосредственным участии научного сотрудника Махкамовой Х.Р. методом количественного анализа и микроскопического исследования эякулята определяли показатели спермограммы по патометрической шкале.

Идентификация полученной культуры ММСК осуществлена на основании критериев, установленных Комитетом по стволовым клеткам международного общества клеточной терапии (M. Dominici, 2006).

Все кролики находились в стандартных условиях вивария, при температуре 23-24°C и получали сбалансированный корм и фильтрованную питьевую воду.

Шерсть кроликов была коротко подстрижена. Нормальная температура тела кроликов колебалась в пределах  $39,0 \pm 0,5$  градусов, в мошонке  $35 \pm 0,5$ .

Исследования проведены на 45 лабораторных беспородных кроликах.

Уровень общего тестостерона, ФСГ, ЛГ и пролактина определялся по технологии усиленной хемилюминесценции (с помощью автоматического иммунохимического анализатора Vitros Eci) до и после введения МСК через 1-3 месяцев после снятия лигатуры из дистальной части семенного канатика.

Уровень половых гормонов (тестостерона и гонадотропные гормоны) определяли в лаборатории «Диамед» иммунохемилюминесцентным методом исследования на иммунохимическом анализаторе (Access 2, Beckman Coulter, USA).

Сбор крови произведен (самим диссертантом) в пластиковую пробирку, содержащую гель, объемом 4 мл. из краевой вены уха кролика. Затем собранную кровь центрифугировали в течение 10 минут при скорости 3000 оборотов.

Сбор крови у экспериментальных кроликов из краевой вены уха кролика представлен на рисунке 2.2.1.



**Рисунок 2.2.1. - Сбор крови у экспериментальных кроликов из краевой вены уха кролика**

В исследованиях Пахомовой А.В. (2019) при частичном лигировании семенного канатика крыс развивалась его ишемия, что привело к снижению деятельности эндотелиальных прогениторных клеток (CD45-CD31+CD34+), вследствие чего поступление МСК из костного мозга в тестикулярную ткань затруднялось и экспрессия CD34 – гемопоэтических клеток – резко снижалась [42].

В связи с этим, мы оценивали иммунологическое состояние определением количество CD3 – (Т-лимфоцитов) и CD20 – (В-лимфоцитов) методом розеткообразования с эритроцитами барана.

С использованием иммуноферментного анализа и тест-системы «Вектор-Бест», г. Новосибирск) определяли концентрацию иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG на анализаторе «ПИКОН» (г. Москва).

Аутоклеточную терапию проводили в лаборатории стволовых клеток под руководством д.м.н., профессора Юнусова И.А. и при участии научного сотрудника Муминджонова С.А.

Пункционная биопсия костного мозга осуществлена непосредственно самим диссертантом.

Аутологические клетки костного мозга извлекали с помощью тонкой полый иглы, приткнутой к шприцу под местной анестезией путем пункции гребня подвздошной кости таза (рисунок 2.2.2).



**Рисунок 2.2.2. - Извлечение костного мозга из гребня подвздошной кости таза у экспериментальной модели методом трепанобиопсии**

Мононуклеарную фракцию (МФ) выделяли из гепаринизированного костного мозга (20 МЕ гепарина/мл для костного мозга). Костный мозг разводили физиологическим раствором (рН 7,2) в соотношении 1:5. Разведенный физиологическим раствором костный мозг центрифугировали в градиенте плотности фикола (Ficoll-Paque), плотность 1,077 г/мл (рисунок 2.2.3).

Полученную МФ трижды отмывали в ЗФФР (физиологический раствор, забуференный с помощью фосфатно-солевого буфера) и ресуспендировали в среде RPMI-1640 (Flow Laboratories, Англия) в концентрации 10<sup>6</sup> клеток в мл. Жизнеспособность клеток, определяемая по методу окрашивания с трипановым синим, подсчитывали под микроскопом.



**Рисунок 2.2.3. - Центрифугирование костного мозга экспериментальных кроликов в градиенте плотности фикола**

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) были введены местно интратестикулярно с двух сторон с разведённым в физиологическом растворе в дозе 3,0 мл.

Интратестикулярное введение ММСК представлено на рисунке 2.2.4.

Подсчет клеток осуществлялся камерой Thoma (под 40-кратным увеличением). Центральный квадрат разделен на 16 средних квадратов. При подсчёте клеток учитывается коэффициент разбавления ( $N \times 10 \times \text{foel ml}$ ).



**Рисунок 2.2.4. - Интратестикулярное введение ММСК экспериментальному кролику**

Ультразвуковое исследование гонад проводилось аппаратом “Sonostar SS-7” (Китай, 2013) с применением линейного датчика 3-5МГц.

Всем кроликам определяли в трех проекциях размеры, объем, правильность контуров, структуру и паренхиму гонад (рисунок 2.2.5).

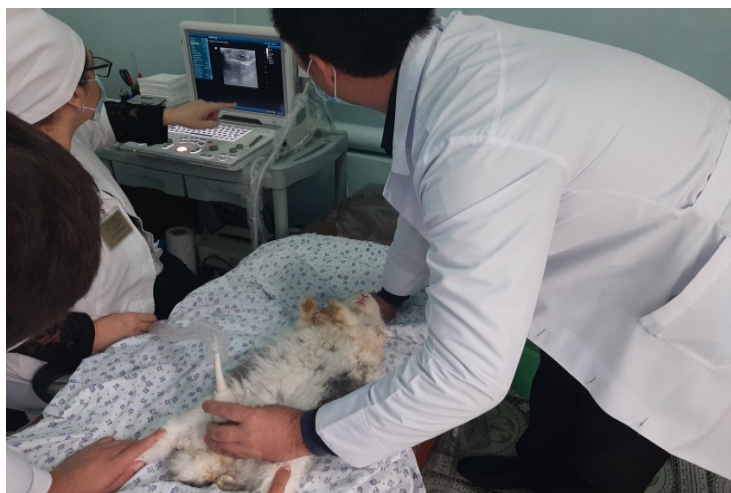


**Рисунок 2.2.5. - Эхографическое исследование гонад у экспериментального кролика**

Результаты эхографического исследования яичка при гипогонадизме самцов были сопоставлены с яичками здоровых самцов (n=10) того же репродуктивного возраста и массы тела.

Интраартериальный кровоток определяли цветовым доплеровским картированием (ЦДК), оценивали показатель периферического сопротивления сосуда (ИР) по формуле:  $ИР = \frac{\text{скорость кровотока в диастолу}}{\text{скорость кровотока в систолу}}$  (рисунок 2.2.6).





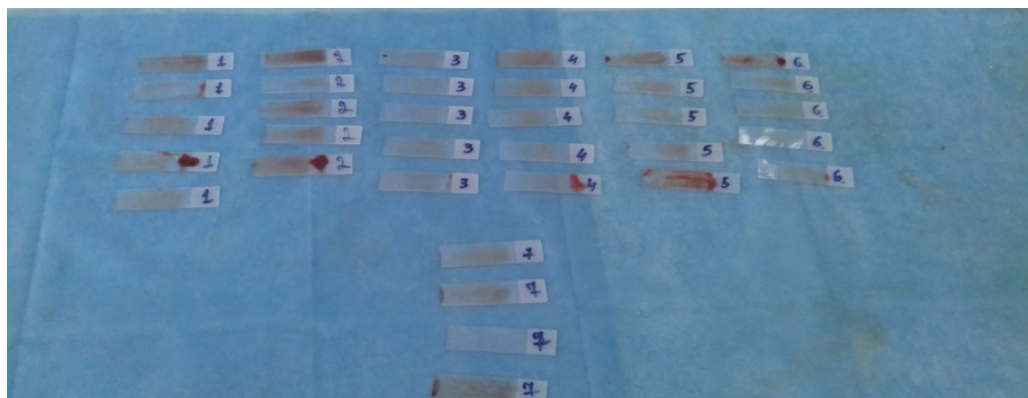
**Рисунок 2.2.6. - Определение интратестикулярного кровотока методом цветового доплеровского картирования**

Гистоморфологическое исследование тестикулы проводилось на кафедре патологической анатомии ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (рис. 2.2.7).



**Рисунок 2.2.7. – Взятие биопсийного материала из гонад экспериментального кролика**

Каждый отпрепарированный биоптат гонад был вырезан поперек толщиной 3-5 мм для гистологического изучения (Рисунок 2.2.8).



**Рисунок 2.2. 8. - Гистоморфологическое исследование тестикул у экспериментального кролика**

Биопсионные материалы вместе с пронумерованными бирками были размещены в марлевые мешочки и погружены в 10% раствор формалина на 24 часа. После спиртовой обработки закрепленный биопсионный материал вводили в парафиновые блоки. Вырезали срезы толщиной 5-7 мкм и окрашивали их гематоксилин-эозином.

Гистоморфологическое исследование гонад проводили под световым микроскопом «Ломо Микмед 801» (Россия). Оценивали состояние и размер семенных канальцев, наличие сперматозоидов и их процентное соотношение, размер основной мембраны.

В биоптате, полученном из гонад у беспородных кроликов, оценивали диаметр семенных канальцев (нормальный сперматогенез считался выше 180 мкм, снижение сперматогенеза — 180 мкм, блокада сперматогенеза — менее 180 мкм, при сертоли-клеточном синдроме — в пределах 150 мкм, при склеротических изменениях канальцев — выше 12 мкм).

Результаты патоморфологических исследований и микроскопических изображений были оценены с помощью системы компьютерного анализа и светооптического микроскопа (model Olympus).

Для исследования и анализа спермограмм кроликов 3-х (сравниваемых) групп до введения ММСК и медикаментозной терапии для взятия семя у

самца было выбрана самка, которая была не в охоте, «искусственную вагину» держали между задними лапами самца (рисунок 2.2.9).



**Рисунок 2.2.9. - Искусственная вагина для отбора семени кроликов**

Сперму очищали в физиологическом растворе с помощью центрифуги. Эякуляция наступала немедленно после представления самки. Затем сперму разводили в пять раз. Для этой цели использовали физиологический раствор в течение 30 минут после сбора спермы.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Для определения соответствия выборки нормальному закону распределения использовались критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для количественных групп вычислялись средние значения ( $M$ ) и их стандартная ошибка ( $m$ ), для качественных групп вычислялись доли (%). Парные сравнения между количественными независимыми группами проводились по  $U$ -критерию Манна-Уитни, между зависимыми группами использовался  $T$ -критерий Уилкоксона. Множественные сравнения между количественными зависимыми показателями проводились по ANOVA Фридмана. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Глава 3. Результаты комплексного клинико-инструментального обследования больных с первичным мужским гипогонадизмом**

#### **3.1. Факторы риска развития и особенности клинического течения мужского гипогонадизма**

Мужской гипогонадизм – это патологический синдром, сопровождающийся снижением синтеза мужских половых гормонов - андрогенов, стероидных гормонов, производимых половыми железами, преимущественно яичками, а также в небольшом количестве надпочечниками [19, 21, 25].

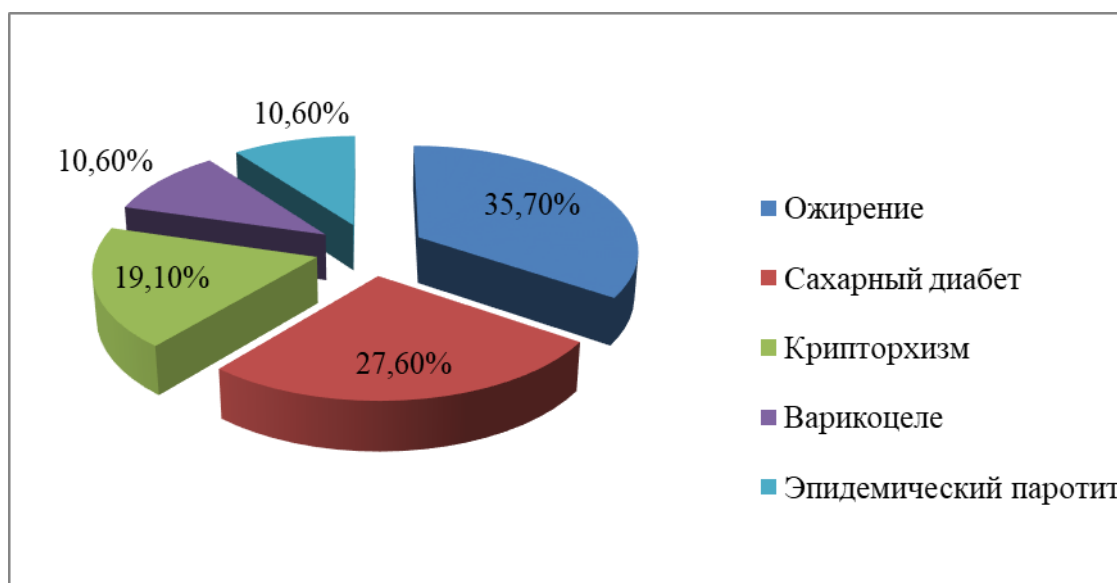
При мужском гипогонадизме выработка андрогенов снижается, возникает порочный круг, само по себе андроген-дефицитное состояние влияет на течение заболевания. Факторами риска развития мужского гипогонадизма может быть довольно много причин: инфекционно-токсические, лучевое воздействие, врожденное недоразвитие половых желез, и патологии гипоталамо-гипофизарной системы, и другие [23].

Клинические проявления мужского гипогонадизма зависят от степени нарушения тестостерона и сперматогенеза. При андроген-дефицитном состоянии обнаруживают частичное или полное неопущение тестикулы и наличие микропениса [7, 31, 73, 117].

Нами проведён анализ структуры первичного мужского гипогонадизма обратившиеся впервые в урологический центр РТ. Чаще обнаружена приобретенная (91,4%) и реже врожденная форма (8,5%) заболевания.

Среди приобретенных форм гипогонадизма в большинстве случаев встречались ожирение II-III степени у 41 (56,1%), сахарный диабет у 13 (27,6%), крипторхизм у 9 (19,1%), варикоцеле у 5 (10,6%) и эпидемический паротит в анамнезе у 5 (10,6%).

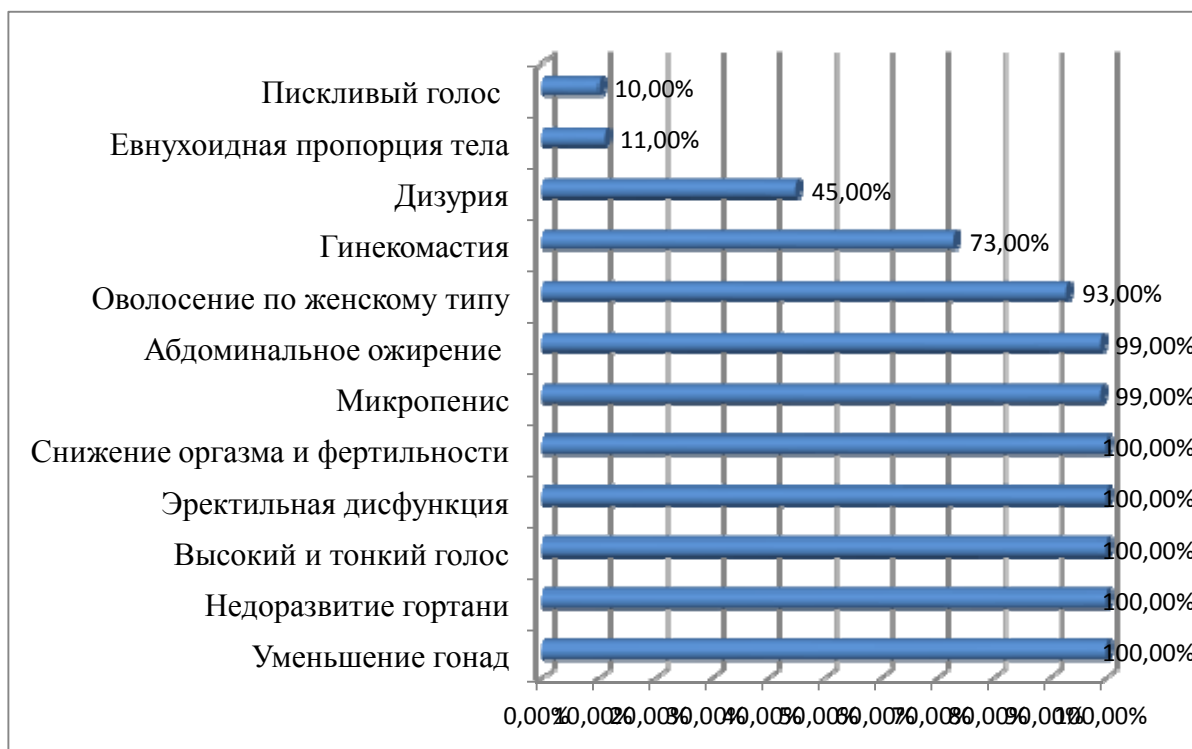
Структура первичного мужского гипогонадизма представлена на рисунке 3.1.1.



**Рис. 3.1.1. - Структура первичного мужского гипогонадизма**

Как видно из рисунка 3.1.1, лидирующую роль в развитии первичного мужского гипогонадизма играет ожирение различной степени, на второе место выступает сахарный диабет и далее крипторхизм, тогда как варикоцеле и эпидемический паротит составили малое количество больных.

Клинический портрет мужчины с андрогендефицитным состоянием характеризовался уменьшением размеров гонад и эректильной дисфункцией разной степени выраженности у всех пациентов, снижением оргазма и фертильности, нарушением поведенческого характера в виде психоэмоциональной агрессии (98,0%), оволосением по женскому типу (93,0%), вялостью мышц (93,0%), снижением памяти (89,0%) и наличием микропениса (99,0%), недоразвитием гортани визуально (77,0%), недоразвитием вторичных половых признаков (75,0%), дизурией (45,0%), инертностью (67,0%), гинекомастией (73,0%), наличием абдоминального ожирения (99,0%) (рисунок 3.1.3), тонким высоким (37,0%), реже писклявым *голосом* (18,0%), остеопенией и остеопорозом (23,0%), галактореей (17,0%), длинными конечностями (евнухоидные пропорции тела) (11,0%) (рисунок 3.1.2).



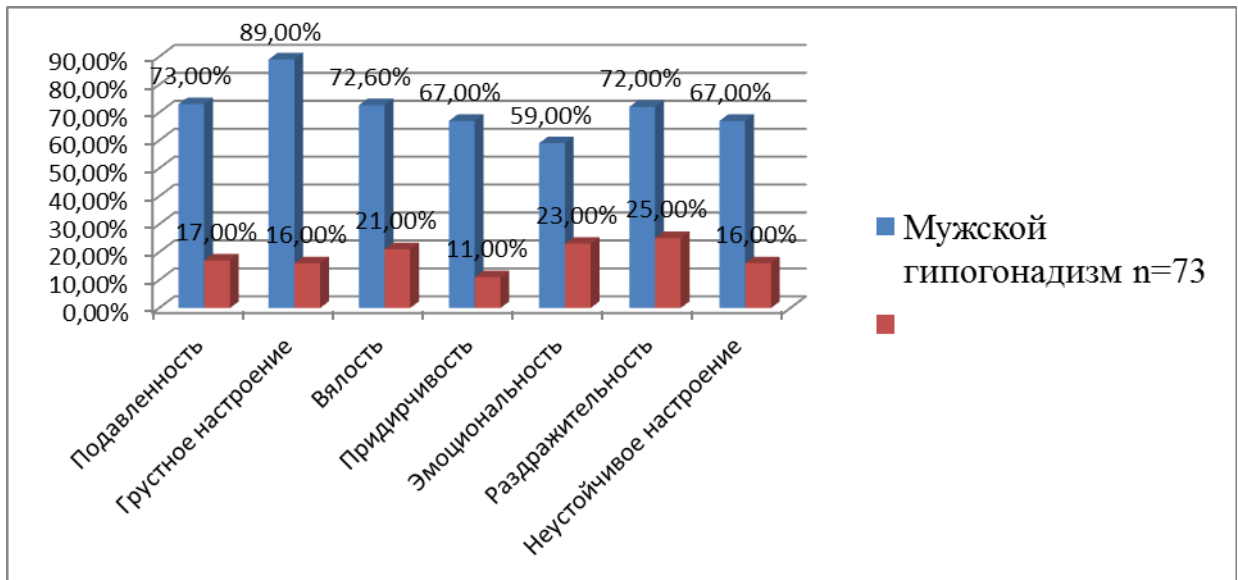
**Рисунок 3.1.2. - Клинический портрет мужчины с андроген-дефицитным состоянием**

Таким образом, в клинических проявлениях первичного мужского гипогонадизма лидирующее значение имеют, прежде всего, уменьшение размеров гонад и эректильная дисфункция, снижение оргазма и фертильности, оволосение по женскому типу, наличие микропениса, недоразвитие вторичных половых признаков, гинекомастия, абдоминальное ожирения.

### **3.2. Состояние психовегетативной сферы у пациентов с первичным мужским гипогонадизмом**

При выборе методов лечения первичного мужского гипогонадизма далеко не всегда рассматриваются все патогенетические механизмы. Психоэмоциональные нарушения у больных с первичным мужским гипогонадизмом сопровождаются в течение всего периода заболевания.

Исследование психоэмоциональной сферы пациентов с первичным мужским гипогонадизмом показало, что подавленность (73,0%), грустное настроение (89,0%), вялость (72,6%), придирчивость (67,0%), эмоциональность (59,0%), раздражительность (72,6%), неустойчивое настроение (67,0%) занимали лидирующее место (рисунок 3.2.1)



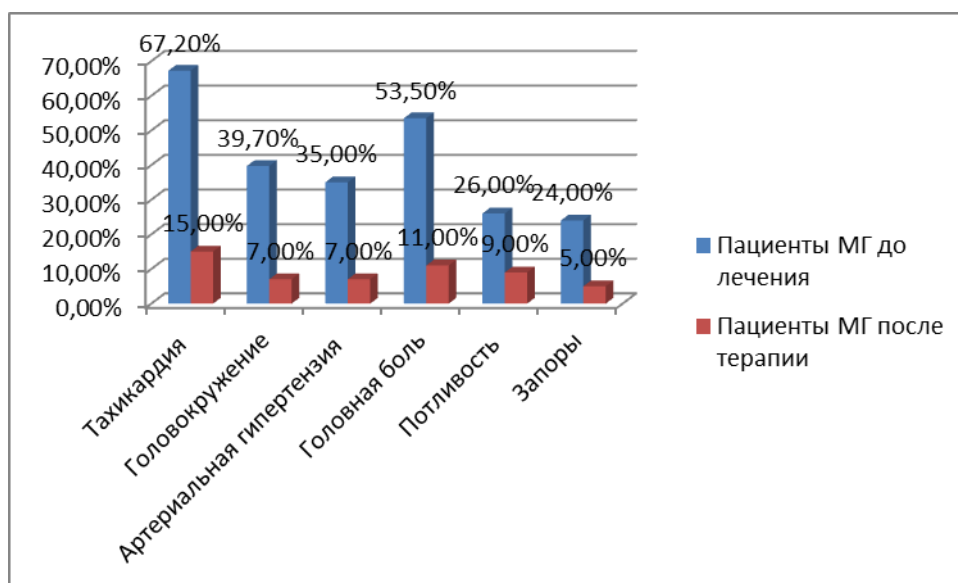
**Рисунок 3.2.1. Состояние психоэмоциональной сферы у пациентов с первичным мужским гипогонадизмом**

Как видно на рисунке 3.2.1, после комплексной терапии у пациентов с первичным мужским гипогонадизмом подавленность уменьшилась в 4 раза, грустное настроение в 5,5 раза, вялость в 3,4 раза, придирчивость в 6,0 раз, эмоциональность в 1,5 раза, раздражительность в 3 раза, неустойчивое настроение в 4 раза.

Личностная тревожность по тесту Спилбергера и по шкале депрессии Бэка у больных была достоверно выше ( $33,7 \pm 0,77$  и  $49,6 \pm 0,77$ ) ( $p < 0,001$ ).

Вегетативные нарушения у больных с первичным мужским гипогонадизмом проявлялись в виде тахикардии (67,2%), головокружения (39,7%), артериальной гипертензии (35,0%), головной боли (37,0%),

сонливости (64,3%), гиперсаливации (39,0%) и гипосаливации (53,5%), повышенной потливости (26,0%), запоров (24,0%) (рисунок 3.2.2).



**Рисунок 3.2.2.** □ **Состояние показателей вегетативного статуса у пациентов с первичным мужским гипогонадизмом**

Как видно на рисунке 3.2.2, вегетативные нарушения у пациентов с первичным гипогонадизмом после проводимой комплексной терапии сопровождались уменьшением тахикардии в 2 раза, головокружения в 6 раз, артериальной гипертензии в 5 раз, головной боли в 4,5 раза, потливости в 3 раза и запоров в 5 раз.

Таким образом, первичный мужской гипогонадизм отличается полиэтиологичностью и зависит от возрастного аспекта, от факторов риска развития, от степени и продолжительности андрогенной недостаточности и от коморбидного статуса.

Основные клинические проявления мужского гипогонадизма сопровождаются нарушениями в мочеполовой, вегетососудистой, психоэмоциональной, соматической и эндокринной сфере, что позволяет своевременно провести диагностику и психологическую коррекцию.



**Приводим случай из амбулаторной практики.**

Больной, 43 года, обратился в ГУ «Республиканский научно-клинический центр урологии» с жалобами на половую слабость, снижение оргазма, повышение артериального давления, головную боль, снижение памяти, недомогание, потливость, раздражительность, увеличение веса тела.

Из анамнеза заболевания страдает сахарным диабетом II типа в течение 7 лет. Состоит на диспансерном учёте у эндокринолога. Несколько лет принимал беспорядочно препараты тестостерона (сустанон).

Объективно: цвет кожи и слизистых оболочек обычной окраски, подкожно-жировой слой преобладает над мышечным, живот увеличен в объёме за счет подкожно-жирового слоя.

Визуализируется недоразвитая гортань, оволосение по женскому типу, уменьшение размеров гонад, гинекомастия и абдоминальное ожирение. Гонады маленького размера, пальпаторно немного плотноэластической консистенции; размер гонад в длину справа -  $2,5 \pm 0,3 \text{ см}^2$ ; слева -  $2,3 \pm 0,3 \text{ см}^2$  (у здоровых  $4,0 \pm 0,5 \text{ см}^2$ ); размер гонад в ширину (у здоровых -  $2,7 \pm 0,3$ ).

Рост 179 см, масса тела 115 кг. Наследственность отягощена. Мать и сестра страдают сахарным диабетом.

Границы лёгких в пределах нормы, аускультативно выслушивается везикулярное дыхание. Частота дыхания – 19 раз в минуту.

Границы сердца: правая локализована на 1,5 см кнаружи от правого края грудины; левая граница находится на 2 см кнаружи от срединно-ключичной линии; верхняя на уровне 3 ребра.

Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке, акцент 2 тона на аорте, АД – 170/90 мм.рт.ст.

Живот увеличен в объёме за счёт подкожно-жирового слоя (абдоминальное ожирение).

Размеры печени и селезёнки определить не удалось из-за развитого подкожно-жирового слоя. Стул регулярный.

Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Суточный диурез – положительный (до 1,5 литра в сутки).

Состояние нервного и психологического статуса: сознание ясное, на вопросы отвечает правильно, но не охотно, тревожный, пассивный.

Гемограмма: обнаружены: эритроцитоз -  $5,5 \times 10^{12}/л$ , лейкоцитоз -  $9,5 \times 10^9/л$ , тромбоцитоз –  $415,0 \times 10^9/л$ .

Уровень глюкозы крови –  $13,0$  ммоль/л; концентрация холестерина -  $7,6$  ммоль/л (у здоровых -  $3,6 \pm 0,6$ ); ЛПНП -  $7,3$  ммоль/л (у здоровых  $3,2 \pm 0,3$ ).

Половые гормоны в крови: концентрация тестостерона:  $10,5$  нмоль/л (у здоровых -  $23,9 \pm 2,6$ ), ФСГ- $16,9$  МЕ/л (у здоровых -  $10,0 \pm 1,0$ ), ЛГ -  $15,7$  мМЕмл (у здоровых -  $5,7 \pm 0,6$ ), пролактин, нг/мл -  $11,0$  (у здоровых -  $7,0 \pm 0,3$ ).

Спермограмма: объем -  $2,3$  мл, концентрация - единичные подвижные сперматозоиды в эякуляте. Олигозооспермия (67%).

Эхографически обнаружено уменьшение размеров гонад как в длину справа ( $2,5$  см; у здоровых -  $4,0 \pm 0,5$ ), так и в ширину ( $1,6$  см; у здоровых -  $2,7 \pm 0,3$ ).

Исследование кровотока гонад показало снижение линейной (PSV) и средней ( $V_m$ ) скорости кровотока более значительно у пациентов с МГ (PSV -  $6,7$  м/с;  $V_m$ , м/с -  $3,0$ ).

Исследование состояния половых гормонов показало снижение концентрации тестостерона в 3 раза ( $7,5$  против здоровых у лиц  $23,9 \pm 7,6$  нмоль/л), увеличение ФСГ в 2 раза ( $20,9$  против здоровых лиц  $10,0 \pm 1,0$  мМЕмл), ЛГ в 3 раза ( $15,7$  против  $5,7 \pm 3,0$  мМЕмл здоровых лиц) и пролактина в 2,7 раза ( $19,0$  против  $7,0 \pm 0,3$  здоровых лиц нг/мл).

Пациент осмотрен кардиологом, невропатологом, эндокринологом и психологом.

Был выставлен диагноз: первичный мужской гипогонадизм. ИБС. Гипертоническая болезнь, II стадия. Риск III. Астеноневротический синдром. Сахарный диабет, II тип, компенсированная форма. Ожирение III степени.

Таким образом, у пациента с первичным гипогонадизмом наблюдались отягощенный коморбидный статус, уменьшение размера гонад, снижение концентрации половых гормонов и кровотока гонад и сперматогенеза.

### **Другой амбулаторный случай.**

Пациент, 27 лет, житель Варзобского района, педагог. Обратился к урологу с жалобами на подавленность настроения, угрюмость, чувство одиночества, недомогание, бессонницу, апатию, нарушение памяти и восприятия, уменьшение размеров яичек с обеих сторон и полового члена, половую слабость, увеличение молочных желез и отсутствие волос на лице и в подмышечной впадине.

Из анамнеза заболевания жизни выяснилось, что пациент ещё с детства переживал из-за маленьких размеров гонад и полового члена. Всегда вступал в конфликтное состояние с друзьями, на что родители не обращали внимание.

Объективно: рост пациента - 168 см, а вес 73 кг, визуализируются скудные волосы на лице и в надлобковой области.

Уровень тестостерона был снижен: 6,7 нмоль/л (у здоровых -  $23,9 \pm 2,6$ ), тогда как концентрация ФСГ-15,3 МЕ/л (у здоровых -  $10,0 \pm 1,0$ ), ЛГ - 11,5 мМЕмл (у здоровых -  $5,7 \pm 0,6$ ), пролактин, нг/мл - 12,3 (у здоровых -  $7,0 \pm 0,3$ ) были увеличены.

Спермограмма: объем - 2,3 мл, концентрация - единичные подвижные сперматозоиды в эякуляте. Олигозооспермия (60%).

Эхография гонад показала маленький размер как в длину справа (2,2 см; у здоровых -  $4,0 \pm 0,5$ ) и слева (2,1 см; у здоровых -  $4,0 \pm 0,5$ ), так и в ширину (1,5 см; у здоровых -  $2,7 \pm 0,3$ ).

Результаты КТ органов брюшной полости и МРТ головного мозга без патологических изменений.

На основании вышеизложенного пациенту был выставлен диагноз: первичный мужской гипогонадизм. Астеноневротический синдром.

Таким образом, наряду с основными клиническими проявлениями гипогонадизма наблюдаются и симптомы астеновегетативного синдрома в виде подавленности настроения, угрюмости, чувства одиночества, недомогания, бессонницы, апатии и когнитивных расстройств.

### **3.3. Состояние сывороточных липидов у пациентов с первичным мужским гипогонадизмом, ассоциированным ожирением**

Нами обнаружена зависимость окружности талии с уровнем ИМТ и высоким уровнем сывороточных липидов.

Окружность талия в 35,7% случаев у пациентов с ожирением составила  $137,0 \pm 0,9$  см по отношению с контрольной группой -  $96,0 \pm 0,5$  см., что является предиктором развития мужского гипогонадизма.

Мониторинг профиля сывороточных липидов у пациентов с ожирением III степени и мужским гипогонадизмом до и после получения изолированной андроген-заместительной и комплексной терапии представлен в таблице 3.3.1.



**Рисунок 3.3.1. - Гинекомастия, абдоминальное ожирение и оволосение по женскому типу пациента Б., 43 года, с первичным мужским гипогонадизмом**

Мониторинг профиля сывороточных липидов у пациентов с ожирением III степени и мужским гипогонадизмом до и после получения изолированной андроген-заместительной и комплексной терапии представлен в таблице

## 3.3.1.

**Таблица 3.3.1. - Состояние сывороточных липидов у пациентов с мужским гипогонадизмом, ассоциированным ожирением III степени (M±m)**

Показатели	Здоровые (n=30)	Изолированная андроген- заместительная терапия (n=43)			Комплексная терапия (n=30)		
		До Лечения	После лечения	P	До Лечения	После лечения	P
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	20,5±1,5	45,0±2,5 p <sub>1</sub> <0,001	35,0±2,4 p <sub>1</sub> <0,001	<0,001	46,3±3,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	30,0±2,5 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	<0,001
ОТ	96,0±4,5	137,0±10,9 p <sub>1</sub> <0,001	125,0±9,7 p <sub>1</sub> <0,001	>0,05	138,0±11,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	110,0±8,9 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	<0,01
Холестерин ммоль/л	3,6±0,6	7,6±0,9 p <sub>1</sub> <0,001	6,6±0,6 p <sub>1</sub> <0,001	>0,05	7,7±0,5 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	5,6±0,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	<0,001
ЛПНП ммоль/л	3,2±0,3	7,2±0,3 p <sub>1</sub> <0,001	6,2±0,2 p <sub>1</sub> <0,001	<0,001	7,3±0,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	5,3±0,6 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	<0,01
ЛПВП ммоль/л	1,7±0,07	0,7±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	0,9±0,08 p <sub>1</sub> <0,001	<0,05	0,6±0,09 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	1,3±0,03 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001

*Примечание: p - статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона); p<sub>1</sub> - статистически значимые различия показателей по сравнению с таковыми в группе здоровых (по U-критерию Манна-Уитни); p<sub>2</sub> - статистически значимые различия показателей по сравнению с таковыми в группе с изолированной андроген-заместительной терапией (по U-критерию Манна-Уитни)*

Как видно из таблицы 3.3.1, у пациентов с мужским гипогонадизмом, ассоциированным ожирением III степени, до получения изолированной андроген-заместительной терапии ИМТ, ОТ, концентрации холестерина, ЛПНП были высокими, тогда как уровень ЛПВП был низким.

После получения терапии отмечено некоторое снижение, тогда как

после получения комплексной терапия была тенденция к нормализации этих показателей.

После получения терапии отмечено некоторое снижение, тогда как после получения комплексной терапия была тенденция к нормализации этих показателей.

Спустя 3 месяца у 79,0% пациентов с мужским гипогонадизмом отмечалась нормализация фертильной функции и снижение веса тела и окружности талии.

Следовательно, наличие ожирения различной степени, высокая степень ИМТ, окружность талия и ЛПНП являются предикторами развития мужского гипогонадизма.

Таким образом, первичный мужской гипогонадизм отличается полиэтиологичностью и зависит от возрастного аспекта, от факторов риска развития, от степени и продолжительности андрогенной недостаточности и от коморбидного статуса. Основные клинические проявления мужского гипогонадизма сопровождаются нарушениями в мочеполовой, вегетососудистой, психоэмоциональной, соматической и эндокринной сферах.

Комплексная терапия по отношению изолированной андроген-заместительной терапии оказалась более эффективным.

#### **3.4. Состояние андрогенных и гонадотропных гормонов при первичном мужском гипогонадизме**

Гипогонадизм у мужчин, или андроген-недостаточность, характеризуется уменьшением концентрации тестостерона в организме. В свою очередь, тестостерон подавляет синтез ЛГ, ФСГ и пролактина.

Снижение концентрации тестостерона в виде обратной негативной связи вызывает хроническую гиперпродукцию ЛГ, ФСГ и пролактина.

Среди наших пациентов средний уровень общего тестостерона среди групп с приобретенным гипогонадизмом в возрасте от 53 до 63 лет составил

7,7±0,3 нмоль/л и был значительно ниже, чем в группе мужчин в возрасте от 42 до 52 лет – 10,5±0,5 нмоль/л и против здоровых лиц (23,9±7,6 нмоль/л).

Установлен повышенный уровень ФСГ в возрасте от 53 до 63 более значительно (17,9±1,7 и 13,9±1,5 против 10,0±1,0 мМЕмл), ЛГ (13,0±3,0 и 10,7±1,3 против 5,7±3,0 мМЕ/мл) и пролактина (17,0±0,3 и 11,0±0,7 против 7,0±0,3 нг/мл) по отношению к лицам в возрасте от 42 до 52 лет и контрольной группы (таблица 3.4.1).

**Таблица 3.4.1. - Состояние андрогенных и гонадотропных гормонов при первичном мужском гипогонадизме**

Показатели	Здоровые (n=30)	Изолированное медикаментозное лечение (n=43)			Комплексное лечение (n=30)		
		до лечения	после лечения	P	до лечения	после лечения	P
Тестостерон общий, нмоль/л	23,9±2,6	10,5±0,5 p <sub>1</sub> <0,001	17,7±1,3 p <sub>1</sub> <0,001	<0,001	10,3±0,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	19,7±2,5 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
ФСГ, мМЕмл	10,0±1,0	16,9±1,5 p <sub>1</sub> <0,001	13,9±1,5 p <sub>1</sub> <0,001	<0,01	15,9±1,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	12,9±1,0 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05	<0,01
ЛГ, мМЕмл	5,7±0,6	15,7±1,3 p <sub>1</sub> <0,001	12,0±1,0 p <sub>1</sub> <0,001	<0,001	16,7±1,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	10,0±0,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01	<0,001
Пролактин, нг/мл	7,0±0,3	11,0±0,7 p <sub>1</sub> <0,001	10,0±0,3 p <sub>1</sub> <0,001	<0,05	12,0±0,5 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	9,0±0,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001

*Примечание: p - статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона); p<sub>1</sub> - статистически значимые различия показателей по сравнению с таковыми в группе здоровых (по U-критерию Манна-Уитни); p<sub>2</sub> - статистически значимые различия показателей по сравнению с таковыми в группе с изолированным медикаментозным лечением (по U-критерию Манна-Уитни)*

Как видно из таблицы 3.4.1, у пациентов с гипогонадизмом до получения терапии общий тестостерон был снижен в 2,2 раза, тогда как после получения изолированной андроген-заместительной терапии увеличился лишь в 1,4 раза, тогда как после проведенной комплексной терапии была тенденция к восстановлению кровотока по сравнению с группой контроля; уровни ФСГ почти в 2 и 1,4 раза; ЛГ в 2 и 1,8 раза; пролактина в 2,4 и 1,5 раза были увеличены до получения лечения, после проведения андроген-заместительной терапии отмечено некоторое снижение их уровня, тогда как после получения комплексной терапии была лишь тенденция к снижению.

В нашей амбулаторной практике мы встретили пациента с первичным гипогонадизмом, ассоциированным с крипторхизмом.

### **Случай из амбулаторной практики.**

Пациент 23-летнего возраста, житель Хатлонской области, обратился амбулаторно к урологу с жалобами на уменьшение размеров гонад и полового члена, на ноющие боли в пахово-мошоночной области, отсутствие яичка в мошонке справа и уменьшение размеров правого яичка, запоры, задержку стула, половую слабость.

Из анамнеза заболевания выяснилось, ещё с детства он обнаружил уменьшение размеров левого яичка и полового члена, и отсутствие правого яичка.

Из-за страха и стыда не мог обращаться за медицинской помощью.

Объективно: визуализируется уменьшение размера полового члена, отсутствие правого яичка и уменьшение размеров левого яичка.

Исследование половых гормонов показали уменьшение концентрации тестостерона и повышение ФСГ, ЛГ и пролактина.

МРТ головного мозга: со стороны гипофиза патологии не обнаружены.



Был выставлен диагноз: первичный мужской гипогонадизм, ассоциированный с левосторонним крипторхизмом.

Было назначено: лечебное питание и упражнения, усиливающие кровообращение в тазовом дне, фитотерапия и АЗТ.

А результате проведенной 5-месячной терапии нормализовались размеры гонад и полового члена, и концентрация половых гормонов и внезапно правое яичко опустилось в мошонку.

Таким образом, первичный мужской гипогонадизм, ассоциированный с крипторхизмом, сопровождается уменьшением не только концентрации тестостерона, но и размеров гонад и отсутствием яичка в мошонке.

Своевременная АЗТ терапия и коррекция половых гормонов могут привести не только к нормализации размеров гонад, но и к опущению яичка в мошонку.

### **Другой случай из амбулаторной практики.**

Пациент 18 лет, житель района Фирдавси города Душанбе, студент 1 курса Национального медицинского университета обратился в ГУ «Республиканский научно-клинический центр урологии» с жалобами на наличие маленьких размеров гонад и полового члена, отсутствие полового влечения, сонливость, снижение аппетита.

Со слов с детства замечал маленькие размеры гонад. Все время из-за этого стыдился, но ни к кому не обращался.

Объективно: цвет кожи и слизистых оболочек обычной окраски, оволосение по женскому типу, подкожно-жировой слой преобладает над мышечным, гинекомастия, живот увеличен в объёме за счет подкожно-жирового слоя, рост – 167 см, вес – 97 кг.

При осмотре яички маленького размера, пальпаторно эластической консистенции;

На эхографии размеры гонад уменьшены как в длину справа -  $2,4 \pm 0,1$

см<sup>2</sup>; слева -  $2,3 \pm 0,2$  см<sup>2</sup> (у здоровых  $4,0 \pm 0,5$  см<sup>2</sup>) и в ширину – 1,4 (у здоровых -  $2,7 \pm 0,3$ ).

Наследственность неотягощена.

Со стороны органов дыхания патологии не выявлены. Частота дыхания – 17 раз в минуту.

Границы сердца: правая локализована на 0,5 см кнаружи от правого края грудины; левая граница находится на 1,5 см кнаружи от *Lin. mediocavicularis media*; верхняя на уровне III ребра.

Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке, акцент 2 тона на аорте, АД – 170/90 мм.рт.ст.

Живот увеличен в объёме за счёт подкожно-жирового слоя. Размеры печени и селезёнки определить не удалось из-за развитого подкожно-жирового слоя.

Стул не регулярный, периодически отмечаются запоры.

Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Состояние неврологического и психологического статуса: сознание ясное, на вопросы отвечает правильно, малоподвижный, инертный и тревожный.

Уровень глюкозы крови – 5,5 ммоль/л; Концентрация холестерина - 7,7 ммоль/л (у здоровых -  $3,6 \pm 0,6$ ); ЛПНП - 6,7 ммоль/л (у здоровых  $3,2 \pm 0,3$ ).

Мочевина 5 ммоль/л (у здоровых 2,5—8,32) и креатинин 57 микромол. на литр (у здоровых 44—106) в пределах нормы.

Концентрация тестостерона: 8,5 нмоль/л (у здоровых -  $23,9 \pm 2,6$ ), ФСГ - 15,6 МЕ/л (у здоровых -  $10,0 \pm 1,0$ ), ЛГ - 10,7 мМЕ/мл (у здоровых -  $5,7 \pm 0,6$ ), пролактин, нг/мл - 9,8 (у здоровых -  $7,0 \pm 0,3$ ).

Спермограмма: объем - 2,0 мл, концентрация - единичные подвижные сперматозоиды в эякуляте. Олигозооспермия (65%).

Пациент был проконсультирован кардиологом, эндокринологом и психологом.

Исследование кровотока гонад показало снижение линейной (PSV) и средней (Vm) скорости кровотока более значительно у пациентов с МГ (PSV - 6,6 м/с; Vm, м/с - 3,3).

МРТ головного мозга – без патологии.

Был выставлен диагноз: первичный мужской гипогонадизм. ИБС. Гипертоническая болезнь, II стадия. Риск III. Астеноневротический синдром. Ожирение III степени.

Были назначены лечебная диетотерапия для коррекции эректильной дисфункции: на завтрак были рекомендованы гречневая, перловая или пшенная каши на молоке и воде, на десерт грецкий орех с мёдом по 2 чайной ложке 2 раза в день через 30 минут после еды, запивая молоком или кипяченной водой. Через 3 часа 1 чайная ложка черного тмина.

На обед бульон из куриного филе (грудинки без косточки) и салат из куриного филе, красного лука, с зернами граната на оливковом масле и стакан гранатового сока. На десерт измельчали 10 шт. миндаля, залили их ½ стакана горячей воды, добавляли 4 столовых ложки меда, и употребляли по 1 столовой ложке 3 раза в день.

На ужин салат из капусты, с грецкими орехами, зернами граната, на оливковом масле. Тыквенные семечки 100 гр. (лучше сушеные) и стакан гранатового сока.

Были рекомендованы упражнения Кегеля, улучшающие кровообращение в тазовом дне.

Была назначена АЗТ. Через 4,5 месяцев уровень сперматозоидов увеличился до 6,7 x 10(6) на мл.

В динамике каждый месяц наблюдали за концентрацией тестостерона и спермограммы. Спустя только 5 месяцев, размеры полового члена и гонад, уровень тестостерона, ФСГ, ЛГ и пролактина нормализовались, появилось чувство полового влечения.

Осмотрен кардиологом: был назначен гипотензивный препарат, кардиопротектор и препарат калия. Невропатолог назначил седативный препарат.

Таким образом, у пациента с первичным гипогонадизмом наблюдали уменьшение размера и кровотока гонад, и сперматогенез с отягощенным коморбидным статусом.

Своевременная диагностика и проведенная комплексная терапия предотвращают осложнения, являясь высокоэффективным методом при первичном мужского гипогонадизме.

### **3.5. Состояние спермограммы у пациентов с первичным мужским гипогонадизмом**

Спермограмма – это развёрнутый анализ семенной жидкости, состоящей из сперматозоидов, с различными клетками сперматогенеза, лейкоцитов и секретом придаточных половых желёз.

Спермограмма отражает способность мужчины к зачатию. Сперматогенез развивается в гонадах. Клетки Лейдига и клетки Сертоли, локализованные в канальцах гонад, активно участвуют в процессе сперматогенеза.

Доказано, что тестостерон является одним из доминирующих мужских половых гормонов, не только несёт ответственность за фертильную функцию мужчин, но участвует в созревании сперматозоидов, содействует в нормализации белково-углеводного, жирового и кальциевого обмена.

Парентеральные и пероральные препараты тестостерона должны применяться с осторожностью, если для пациента с гипогонадизмом актуально сохранение репродуктивной функции.

Состояние спермограммы у пациентов с первичным гипогонадизмом до и после получения изолированной андроген-заместительной и комплексной терапии представлено в таблице 3.5.1.

**Таблица 3.5.1. - Состояние спермограммы у пациентов с первичным гипогонадизмом до и после получения изолированной андроген-заместительной и комплексной терапии**

Показатели	Здоровые n=30	Изолированная андроген-заместительная			Комплексная терапия		
		До лечения	После 3-х мес.	После 6 мес.	До лечения	После 3-х мес.	После 6 мес.
Концентрация	>40 x 10 <sup>6</sup> /мл						
Подвижность (%) "а" "в"	>32,0 10.00-20.00 %	7,0±0,5	15,0±0,7	20,0±0,8	7,5±0,5	28,0±0,9	30,0±0,7
Морфология (%)	>50,0	30,0±0,7	37,0±1,5	40,0±2,5	30,0±0,8	43,0±0,7	48,0±0,5
Жизнеспособность (%)	>50,0	20,0±0,3	33,0±0,7	37,0±0,8	20,0±0,5	43,0±0,8	50,0±3,5
Агглютинация	Отсутствует	++	+	+	++	+	-
Объем (мл)	2,5-5,0	1,0±0,5	2,0±0,5	2,1±0,5	1±0,5	3,5±0,5	4,3±0,3
pH	7,3	8,0	7,3	7,5	8,0	7,0	7,3
Вязкость	0,10-1,50	0,5±0,05	1,0±0,03	1,0±0,07	0,5±0,05	1,0±0,03	1,0±0,3
Разжижение (минут)	10.00-30.00	5,0±0,5	15,0±0,6	17,0±0,7	5,0±0,8	17,0±0,5	25,0±0,5
Лейкоциты (/мл)	2-4	3	2	2	3	3	3
Воздержание (кол-во дней)	3	3	3	3	3	3	3

**Примечание:** \*- статистически значимые различия между показателями после получения изолированной андроген-заместительной терапии по отношению к группе контроля при  $p < 0,001$ ; \*\* - \*- статистически значимые различия между показателями после получения комплексной терапии по отношению к пациентам, получившим изолированную медикаментозную терапию, и группе контроля при  $p < 0,001$ .

Как видно в таблице 3.5.1, у пациентов с МГ до получения изолированной АЗТ семенная жидкость отсутствовала и определить показатели спермограммы было невозможно, тогда как после получения изолированной андроген-заместительной терапии морфология ( $23,0 \pm 2,7$  против  $33,0 \pm 3,5$ ) и жизнеспособность ( $36,0 \pm 7,0$  против  $56,0 \pm 7,5$ ) сперматозоидов восстановились в 1,4 и 1,5 раза, в то же время после получения комплексной терапии морфология ( $27,0 \pm 2,3$  против  $33,0 \pm 3,5$ ) и жизнеспособность ( $46,0 \pm 7,3$  против  $56,0 \pm 7,5$ ) сперматозоидов восстановились гораздо больше по отношению к контрольной группе. Азооспермия в 2 раза, олигозооспермия почти в 3 раза уменьшилась после комплексной терапии по отношению к изолированной АЗТ. Обнаружена тенденция к росту жизнеспособных и подвижных сперматозоидов ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, комплексная терапия по отношению к изолированной медикаментозной терапии более эффективна для восстановления показателей спермограммы.

### **3.6. Эходоплерографическое состояние мошонки, гонад, пениса при первичном мужском гипогонадизме**

По литературным данным размеры пениса, мошонки и гонад прежде всего зависят от конституциональных особенностей: роста, веса индивидуума и наличия абдоминального ожирения.

Нормальный размер яичек составляет 3 см в ширину и 4-6 см в длину. Оптимальный объем не превышает  $20 \text{ см}^3$  [25].

Нормальные размеры пениса варьируют от 10 см до 20.3 см в длину, и от 5 см до 18 см в обхват.

По литературным данным размеры пениса, мошонки и гонад прежде всего зависят от конституциональных особенностей: роста, веса индивидуума и наличия абдоминального ожирения. Нормальный размер яичек составляет 3 см в ширину и 4-6 см в длину. Оптимальный объем не

превышает 20 смЗ [25].

При эходопплерографии сосудов пениса выявлено снижение пиковой систолической скорости кровотока – 3,97 см/с. Индекс периферического сопротивления – 0,77 (рисунок 3.6.1).

При эходопплерографии сосудов пениса выявлено снижение пиковой систолической скорости кровотока – 3,97 см/с. Индекс периферического сопротивления – 0,77 (рисунок 3.6.1).



**Рисунок 3.6.1. - Эхография пениса у больного Б., 43 года**

Эхографически обнаружено уменьшение размеров гонад как в длину ( $2,5 \pm 0,5$  против  $4,0 \pm 0,5$  см), так и в ширину ( $1,6 \pm 0,9$  против  $2,7 \pm 0,3$  см) у всех пациентов с первичным гипогонадизмом по отношению к контрольной группе; у 59,0% пациентов обнаружено уплотнение паренхимы, у 11,0% - микрокальцинаты в паренхиме яичек.

Как видно в таблице 3.6.1, исследование кровотока гонад и простаты показало снижение линейной (PSV) и средней (Vm) скорости кровотока более значительно у пациентов до лечения, и после проведенной изолированной медикаментозной терапии было обнаружено некоторое увеличение, тогда как после комплексной терапии была тенденция к восстановлению кровотока по сравнению с группой контроля.

Таким образом, у пациентов с первичным гипогонадизмом уменьшена, как длина, так и ширина гонад и пениса, снижена скорость кровотока в предстательной железе и в гонадах.

Эходоплерографическое состояние тестикулы и предстательной железы у пациентов с первичным мужским гипогонадизмом представлено на рисунке 3.6.1.

**Таблица 3.6.1. - Эходоплерографическое состояние тестикулы и предстательной железы у пациентов с первичным мужским гипогонадизмом**

Показатели	Здоровые е (n=30)	Изолированное медикаментозное лечение (n=43)			Комплексное лечение (n=30)		
		до лечения	после лечения	р	до лечения	после лечения	Р
Размеры гонад в длину, см <sup>2</sup>	4,0±0,5	2,3±0,3 p <sub>1</sub> <0,001	3,0±0,2 p <sub>1</sub> <0,05	<0,01	2,4±0,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	3,5±0,1 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,001	<0,00 1
Размеры гонад в ширину см <sup>2</sup>	2,7±0,3	1,3±0,1 p <sub>1</sub> <0,001	2,0±0,1 p <sub>1</sub> <0,001	<0,00 1	1,4±0,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	2,3±0,1 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>1</sub> <0,01	<0,00 1
V гонад	17,1±0,7	13,0±1,0 p <sub>1</sub> <0,001	15,2±0,3 p <sub>1</sub> <0,001	<0,01	13,1±0,5 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	16,0±0,3 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>1</sub> <0,01	<0,00 1
PSV, m/c	9,5±1,0	6,6±0,4 p <sub>1</sub> <0,01	7,0±0,3 p <sub>1</sub> <0,001	>0,05	6,3±0,4 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	6,8±0,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	>0,05
Vm, m/c	5,6±0,5	3,0±0,2 p <sub>1</sub> <0,001	3,3±0,3 p <sub>1</sub> <0,001	>0,05	3,3±0,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	3,9±0,1 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	<0,00 1
V простаты, см <sup>2</sup>	8,6±0,6	6,3±0,3 p <sub>1</sub> <0,001	7,0±0,5 p <sub>1</sub> <0,01	>0,05	6,3±0,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	7,0±0,5 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05	>0,05

Примечание: р - статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); р<sub>1</sub> - статистически значимые различия показателей по сравнению с таковыми в группе здоровых (по U-критерию Манна-Уитни); р<sub>2</sub> - статистически значимые различия показателей по сравнению с таковыми в группе с изолированным медикаментозным лечением (по U-критерию Манна-Уитни)



Как видно из таблицы 3.6.1, исследование кровотока гонад и простаты показало снижение линейной (PSV) и средней (Vm) скорости кровотока более значительно у пациентов до лечения, и после проведенной изолированной медикаментозной терапии было обнаружено некоторое увеличение, тогда как после комплексной терапии была тенденция к восстановлению кровотока по сравнению с группой контроля.

Таким образом, у пациентов с первичным гипогонадизмом уменьшена как длина, так и ширина гонад и пениса, снижена скорость кровотока в предстательной железе и в гонадах.

### **Приводим случай из амбулаторной практики.**

Пациент, 35 лет, житель города Душанбе, инженер, обратился к урологу ГУ «Республиканский научно-клинический центр урологии» с жалобами на половую слабость, недомогание, маленькие размеры тестикул.

Из анамнеза жизни выяснилось, что страдает бесплодием уже 5 лет. Неоднократно обследовался и в результатах спермограммы была обнаружена – олигоспермия.

Со слов пациента жена была обследована и со стороны органов гениталий патологии не были выявлены.

Объективно: рост – 173, вес – 89 кг, цвет кожи и слизистых оболочек обычной окраски, подкожно-жировой слой преобладает над мышечным умеренно, живот несколько увеличен в объёме за счет подкожно-жирового слоя.

Визуализировались маленькие размеры левого яичка, пальпаторно эластической консистенции.

Со стороны органов дыхания и сердца патологии не выявлены. АД – 130/70 мм.рт.ст.

Живот умеренно увеличен в объёме за счёт подкожно-жирового слоя. Размеры печени и селезёнки пальпируются. Стул регулярный.

Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон.  
Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Психоэмоциональная сфера: эмоциональный, периодами агрессивный, малоподвижный и тревожный.

На эхографии размеры гонад уменьшены как в длину слева -  $2,3 \pm 0,2$  см<sup>2</sup> и в ширину – 1,3 (у здоровых -  $2,7 \pm 0,3$ ); справа -  $4,3 \pm 0,1$  см<sup>2</sup> (у здоровых  $4,0 \pm 0,5$  см<sup>2</sup>).

Уровень глюкозы крови – 5,5 ммоль/л.

Концентрация холестерина - 7,7 ммоль/л (у здоровых -  $3,6 \pm 0,6$ ); ЛПНП - 6,7 ммоль/л (у здоровых  $3,2 \pm 0,3$ ).

Мочевина - 5 ммоль/л (у здоровых 2,5—8,32) и креатинин 57 микромол на литр (у здоровых 44—106) в пределах нормы.

Концентрация тестостерона: 8,5 нмоль/л (у здоровых -  $23,9 \pm 2,6$ ), ФСГ - 15,6 МЕ/л (у здоровых -  $10,0 \pm 1,0$ ) ЛГ - 10,7 мМЕмл (у здоровых -  $5,7 \pm 0,6$ ), Пролактин, нг/мл - 9,8 (у здоровых -  $7,0 \pm 0,3$ ).

Спермограмма: объем - 2,0 мл, концентрация - сперматозоиды в эякуляте отсутствовали. Олигоспермия.

МРТ головного мозга – без патологии.

Был выставлен диагноз: первичный мужской гипогонадизм.

Астеноневротический синдром. Ожирение II степени.

Урологом была назначена андроген-заместительная терапия, лечебная фито и диетотерапия, гимнастика, повышающая эректильную функцию.

Проконсультирован психотерапевтом: проведены психотерапевтические беседы.

Спустя два месяца улучшились общее самочувствие и либидо, нормализовалась концентрация тестостерона, ФСГ и ЛГ и размеры левой гонады.

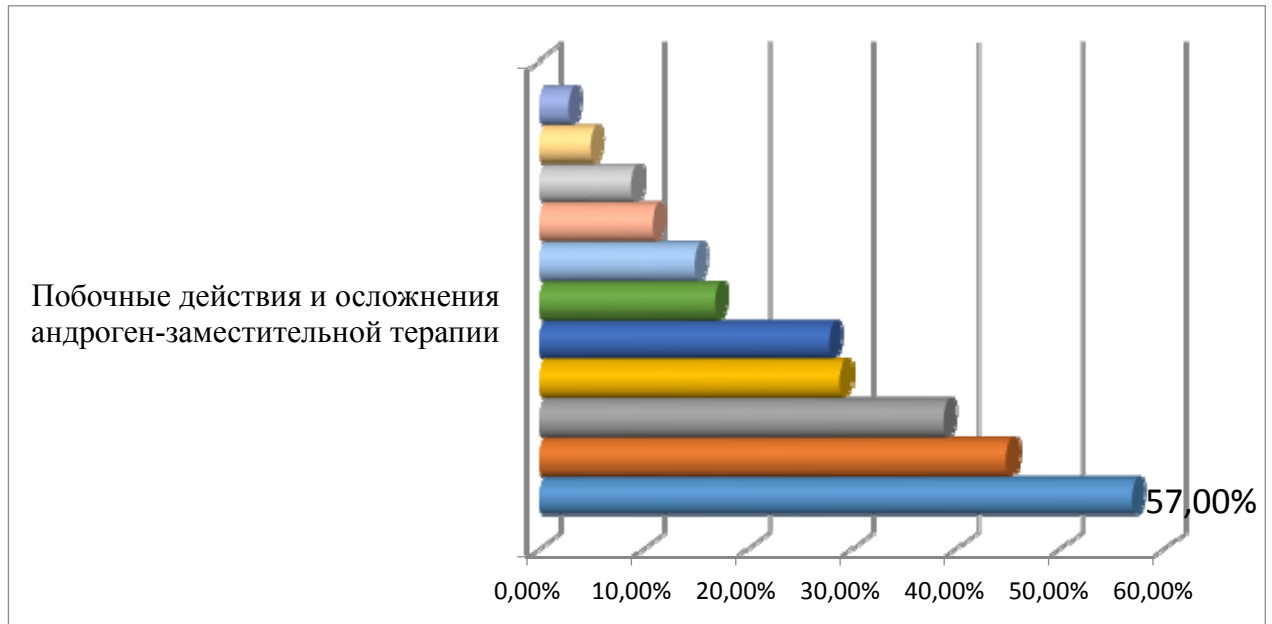
Таким образом, при тщательном осмотре и при проведении комплексного обследования можно выявить причинный фактор развития нарушений сперматогенеза.

### **3.7. Эффективность, побочные действия и осложнения андроген-заместительной терапии**

Тестостерон (ТС) — это андроген, выделяется из холестерина в семенниках клетками Лейдига. Тестостерон участвует в половом созревании, генерации сперматогенеза, в росте костной и мышечной ткани, влияет на состояние психоэмоциональной сферы, являясь антидепрессантом.

Тестостерон улучшает морфофункциональное состояние сердца, и снижает летальность при ССС катастрофах. Снижение концентрации ТС может привести к ИБС, сахарному диабету и ХСН.

Несмотря на эффективность изолированной андроген-заместительной терапии при мужском гипогонадизме следует выделить и возможные серьезные кратковременные и длительные осложнения при неадекватном приёме: со стороны органов и систем: одышка (57,0%), подавление сперматогенеза (45,0%), артериальная гипертензия (39,0%), кардиалгия (29,0%), резкое снижение собственного тестостерона (28,0%), токсический гепатит (17,0%), сахарный диабет второго типа (15,0%), онемение в конечностях (11%), ОПН (9,0%), ревматоидный артрит (5,0%), полицитемия (лейкемия) (3,0%) (рисунок 3.7.1).



**Рисунок 3.7.1. - Побочные действия и осложнения андроген-заместительной терапии**

Следовательно, первичный гипогонадизм у мужчин отличается андроген-дефицитным состоянием, в своё очередь, тестостерон подавляет синтез ЛГ, ФСГ и пролактина.

Снижение синтеза тестостерона в виде обратной отрицательной связи вызывает хроническую гиперпродукцию ЛГ, ФСГ и пролактина. Комплексная терапия по сравнению с изолированной терапией оказалась более эффективной.

Таким образом, поиск эффективных и безвредных способов немедикаментозной терапии является весьма актуальным в области клинической урологии.

Более эффективным и безопасным в этом отношении является применение различных природных и безопасных методом воздействия на мужскую фертильность, уровень тестостерона и качество сперматогенеза: использование натуральных пищевых продуктов, фруктов, овощей и фитопрепаратов, а также проведение упражнений, улучшающих кровотока тазового дна.

**Приводим случай из клиники.**

Пациент Д., 33 года, обратился урологу в ГУ «Республиканский научно-клинический центр урологии» с жалобами на половую слабость, головокружение, повышение цифр артериального давления, головную боль, увеличение массы тела, нервозность, снижение аппетита.

Из анамнеза заболевания выяснилось, что по поводу половой слабости 7 месяцев назад обратился к урологу по месту жительства и после осмотра и результатов анализа был назначен тестостерон.

Со слов, тестостерон он принимал не регулярно по мере возможности. Уровень тестостерона и других половых гормонов в динамике не определяли.

Объективно: цвет кожи и слизистых оболочек обычной окраски, подкожно-жировой слой преобладает над мышечным, живот увеличен в объёме за счет подкожно-жирового слоя.

Обнаружено: оволосение по женскому типу, уменьшение размеров яичек, и абдоминальное ожирение.

Пальпаторно яички маленького размера, эластической консистенции; размер гонад в длину справа -  $2,6 \pm 0,2$  см<sup>2</sup>; слева -  $2,4 \pm 0,3$  см<sup>2</sup> (у здоровых  $4,0 \pm 0,5$  см<sup>2</sup>); размер гонад в ширину – 1,3 (у здоровых -  $2,7 \pm 0,3$ ).

Рост 165 см, масса тела 110 кг. Наследственность не отягощена.

Границы лёгких в пределах нормы, аускультативно выслушивается везикулярное дыхание. Частота дыхания – 18 раз в минуту.

Границы сердца: правая локализована на 0,5 см кнаружи от правого края грудины; левая граница находится на 1,5 см кнаружи от *Lin. mediocavicularis media*; верхняя на уровне III ребра.

Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичны, систолический шум на верхушке, акцент 2 тона на аорте, АД – 160/80 мм.рт.ст.

Живот увеличен в объёме за счёт подкожно-жирового слоя (абдоминальное ожирение).

Размеры печени и селезёнки определить не удалось из-за развитого подкожно-жирового слоя. Стул не регулярный, периодически отмечаются запоры.

Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Состояние неврологического и психологического статуса: сознание ясное, на вопросы отвечает правильно, выраженный астеновегетативный синдром. Не активный, инертный и тревожный.

Гемограмма: обнаружены эритроциты -  $4,5 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин - 14 г/л, лейкоциты -  $8,5 \times 10^9/л$ , тромбоциты -  $255,0 \times 10^9/л$ .

Уровень глюкозы крови - 9,0 ммоль/л; концентрация холестерина - 6,5 ммоль/л (у здоровых -  $3,6 \pm 0,6$ ); ЛПНП - 6,5 ммоль/л (у здоровых  $3,2 \pm 0,3$ ).

Половые гормоны в крови: концентрация тестостерона: 7,7 нмоль/л (у здоровых -  $23,9 \pm 2,6$ ), ФСГ-16,7 МЕ/л (у здоровых -  $10,0 \pm 1,0$ ), ЛГ - 11,5 мМЕмл (у здоровых -  $5,7 \pm 0,6$ ), пролактин, нг/мл - 10,7 (у здоровых -  $7,0 \pm 0,3$ ).

Спермограмма: объем - 2,3 мл, концентрация - единичные подвижные сперматозоиды в эякуляте. Олигозооспермия (69%).

Больной был осмотрен кардиологом, невропатологом, эндокринологом и психологом.

Эхографически обнаружено уменьшение размеров гонад как в длину справа - (2,5 см; у здоровых -  $4,0 \pm 0,5$ ), слева - (2,3 см; у здоровых -  $4,0 \pm 0,5$ ), так и в ширину (1,6 и 1,5 см; у здоровых -  $2,7 \pm 0,3$ ).

Исследование кровотока гонад показало снижение линейной (PSV) и средней ( $V_m$ ) скорости кровотока более значительно у пациентов с МГ (PSV - 6,7 м/с;  $V_m$ , м/с - 3,0).

Пациент осмотрен кардиологом, невропатологом, эндокринологом и психологом.

Был выставлен диагноз: первичный мужской гипогонадизм. ИБС. Гипертоническая болезнь, II стадия. Риск III. Астено-невротический

синдром. Сахарный диабет, II тип, компенсированная форма. Ожирение III степени.

Таким образом, у пациента с первичным гипогонадизмом наблюдали уменьшение размера и кровотока гонад, и сперматогенеза, побочные действия тестостерона с отягощенным коморбидным статусом.

Перед назначением препаратов тестостерона пациенты должны быть осведомлены о возможном подавлении сперматогенеза и не принимать их в репродуктивном возрасте.

**Приводим другой случай из амбулаторной практики.** Пациент, 1986 года рождения, житель района Рудаки, обратился в ГУ «Республиканский научно-клинический центр урологии» с жалобами на выпадение волос, снижение эрекции, увеличение молочных желёз, головные боли, снижение остроты зрения, отсутствие волос на лице и на лобке.

При объективном осмотре визуализировались: отсутствие волос на лице и на лобке, гинекомастия с двух сторон, уменьшение длины полового члена до 5,3 см в покое; уменьшение размеров гонад, гинекомастия и абдоминальное ожирение.

Гонады уменьшены в размерах, пальпаторно эластической консистенции; размер гонад в длину справа -  $2,4 \pm 0,3$  см<sup>2</sup>; слева -  $2,2 \pm 0,3$  см<sup>2</sup> (у здоровых  $4,0 \pm 0,5$  см<sup>2</sup>); размер гонад в ширину –  $1,7$  см<sup>2</sup> (у здоровых -  $2,7 \pm 0,3$  см<sup>2</sup>)

Рост 169 см, масса тела 109 кг. Наследственность отягощена. Мать страдает гипертонической болезнью, бронхиальной астмой и сахарным диабетом.

Исследование половых гормонов показало снижение концентрации тестостерона ( $5,5$  нмоль/л) (у здоровых -  $23,9 \pm 2,6$ ) и повышение ФСГ  $13,7$  МЕ/л (у здоровых -  $10,0 \pm 1,0$ ), ЛГ ( $10,9$  мМЕмл (у здоровых -  $5,7 \pm 0,6$ ) и пролактина -  $10,0$  нг/мл (у здоровых -  $7,0 \pm 0,3$ ).

Спермограмма: объем - 2,0 мл, концентрация - единичные подвижные сперматозоиды в эякуляте. Олигозооспермия (63%).

Эхографически обнаружено уменьшение размеров гонад как в длину справа - (2,2 см; у здоровых -  $4,0 \pm 0,5$ ), так и в ширину (1,5 см; у здоровых -  $2,7 \pm 0,3$ ).

Магнитно-резонансная томография исключила патологические изменения со стороны гипоталамо-гипофизарной системы.

Пациенту были назначены инъекции тестостерона ундеканоат 1000 мг в 4 мл масляного раствора. Продолжительность терапии составляла 30 недель (всего 3 инъекции препарата).

Были назначены упражнения Кегеля, улучшающие кровообращение в тазовом дне.

Была подобрана лечебная диетотерапия для коррекции эректильной дисфункции: на завтрак были рекомендованы гречневая, перловая или пшенная каши на молоке и воде, на десерт грецкий орех с мёдом по 2 чайных ложки 2 раза в день через 30 минут после еды, запивая молоком или кипяченной водой. Через 3 часа 1 чайная ложка черного тмина.

На обед бульон из куриного филе (грудинки без косточки) и салат из куриного филе, красного лука, с зернами граната на оливковом масле и стакан гранатового сока.

На десерт измельчали 10 шт. миндаля, заливали их  $\frac{1}{2}$  стакана горячей воды и добавляли 4 столовых ложки меда, и употребляли по 1 столовой ложки 3 раза в день.

На ужин салат из капусты, с грецкими орехами, зернами граната на оливковом масле. Тыквенные семечки 100 гр. (лучше сушеные) и стакан гранатового сока.

В динамике каждый месяц наблюдали за концентрацией тестостерона и спермограммы. Спустя только 7 месяцев, размеры полового члена и гонад, уровень тестостерона, ФСГ, ЛГ и пролактина нормализовались. После чего уролог отменил препарат тестостерона.



Был выставлен клинический диагноз: первичный мужской гипогонадизм.

Таким образом, своевременная диагностика имеющихся как клинических, так лабораторных показателей предотвращает осложнения со стороны сперматогенеза. Комплексная терапия (АЗТ, фитотерапия, и лечебные упражнения Кегеля, усиливающие кровообращение в тазовом дне) при первичном мужского гипогонадизме является высокоэффективной.

## **Глава 4. Результаты комплексного клинико-инструментального обследования беспородных экспериментальных кроликов с первичным мужским гипогонадизмом**

### **4.1. Состояние поведенческого характера и состояние фертильности экспериментальных беспородных кроликов с первичным мужским гипогонадизмом до и после МСК, андроген-заместительной и комплексной терапии.**

Сформированная модель первичного мужского гипогонадизма у беспородного кролика отличалась устойчивым нарушением поведенческого характера и фертильной функции.

У всех 3-х сравниваемых групп беспородных кроликов наблюдалось изменение эмоционального и двигательного поведения: все кролики I группы до введения МСК были пассивными, полностью растерянными, половое возбуждение и влечение у кроликов с гипогонадизмом полностью отсутствовали, шерстяной покров был тусклым, подсаженные к экспериментальным самцам самки не забеременели, тогда как после введения МСК спустя 1 месяц кролики стали более активными и в шерстяном покрове появились белесоватые участки, появилась тенденция к половому влечению и количество актов достоверно повысилось в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ),

У кроликов II группы, получавших только заместительную терапию, через 1 месяц наблюдалось возобновление шерстяного покрова, агрессивное поведение, повышение аппетита, частое мочеиспускание, половое влечение появилось, но было слабым, в то же время среди кроликов III группы, получавших комплексное лечение (МСК и фитопрепарат - Рейлис), по сравнению с I и II группами наблюдалось активное половое влечение, количество актов достоверно повысилось в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ), кролики были бодрыми, с хорошим аппетитом, подвижными, шерстный покров был блестящим и бархатистым на ощупь (таблица 4.1.1).

**Таблица 4.1.1. - Основные клинические проявления поведенческого характера у беспородных кроликов, ассоциированных первичным мужским гипогонадизмом, до и после введения ММСК, изолированной медикаментозной коррекции и комплексной терапии**

Изучаемые показатели	Сравниваемые группы						
	Здоровые кролики (n=10)	I группа (n=10)		II группа (n=10)		III группа (n=15)	
		До введения МСК	После введения МСК	До введения Тестостерона	После введения тестостерона	До комплексной терапии	после комплексной терапии (МСК+ Рейлис)
Эмоциональность	Нормальный эмоциональный фон	Апатия и сонливость	Эмоциональность	Апатия	Агрессия	Апатия	Эмоциональная устойчивость
Подвижность	Подвижный	Замедленные, вялые	Тенденция к двигательной активности	Замедленная, вялая	Двигательное возбуждение	Замедленные, вялые	Подвижный
Состояние шерстяного покрова	Блестящий, бархатистый на ощупь	Тусклый	Появились белесоватые участки	Тусклый	Возобновление шерстяного покрова	Тусклый	Блестящий, бархатистый на ощупь
Половое влечение	Нормальное	Отсутствует	Тенденция к половому влечению	Отсутствует	Повышенное	Отсутствует	Нормальное

ЧД	53,0±2,5	43,1±2,7 p <sub>1</sub> <0,05	50,1±2,3 p <sub>1</sub> >0,05	42,3±2,4 p <sub>1</sub> <0,05	56,1±2,7 p <sub>1</sub> >0,05	43,4±2,3 p <sub>1</sub> <0,05	53,1±2,2 p <sub>1</sub> >0,05
р		<0,05		<0,01		<0,05	
ЧСС	150,3±11,5	100,1±9,2 уряжена p <sub>1</sub> <0,01	120,2±10,3 тенденция к нормализации p <sub>1</sub> <0,05	103,3±13,1 уряжена p <sub>1</sub> <0,01	160,1±15,2 значительно учащен p <sub>1</sub> >0,05	110,2±10,1 уряжена p <sub>1</sub> <0,05	140,3±14,1 нормализован а p <sub>1</sub> >0,05
р		>0,05		<0,05		>0,05	
Температура тела	53,1±2,4	45,1±2,7 p <sub>1</sub> <0,05	50,0±2,3 p <sub>1</sub> >0,05	45,2±2,2 p <sub>1</sub> <0,05	51,3±2,5 p <sub>1</sub> >0,05	44,1±2,7 p <sub>1</sub> <0,05	53,4±2,5 p <sub>1</sub> >0,05
р		>0,05		>0,05		<0,05	

**Примечание:** р - статистическая значимость различия показателей до и после введения МСК (по Т-критерию Вилкоксона), р<sub>1</sub> - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе здоровых кроликов (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, проведённая комплексная терапия оказалась высокоэффективной в восстановлении поведенческого характера, двигательной активности, фертильности и возобновлении шерстяного покрова у экспериментальных кроликов.

#### **4.2. Состояние андрогенных и гонадотропных гормонов при первичном мужском гипогонадизме у экспериментальных кроликов**

Исследование уровня половых гормонов крови показало: снижение концентрации тестостерона (ТС) по отношению к здоровым кроликам, умеренное увеличение концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ), повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и пролактина (ПЛ) в отличие от показателей контрольной группы, что свидетельствует о нарушении функции клеток Лейдига и о функциональных нарушениях клеток Сертоли.

Сопоставление клинической эффективности проводимых видов терапии показало, что у кроликов III группы, получавших комплексное лечение, терапия привела к быстрому и полному восстановлению уровня половых гормонов по отношению к кроликам I и II групп, получавшим только МСК и заместительную терапию тестостероном.

Состояние уровней половых гормонов крови сравниваемых групп представлены в таблице 4.2.1.

Таким образом, результаты исследования половых гормонов у беспородных кроликов с гипогонадизмом показали развитие тестикулярной недостаточности, сопровождавшейся снижением концентрации тестостерона и повышением гонадотропных гормонов.

**4.2.1. - Состояние половых гормонов до и после введения МСК, изолированной медикаментозной коррекции и комплексной терапии (МСК+МТ) у беспородных кроликов, ассоциированных гипогонадизмом**

Изучаемые показатели	Сравниваемые группы									
	Здоровые кролики (n=10)	I группа (n=10)			II группа (n=10)			III группа (n=15)		
		До введения МСК	Через 1 месяц после введения	Через 3 месяца после введения	До введения МТ	Через 1 месяц	Через 3 месяца	До комплексной терапии	Через 1 месяц	Через 3 месяца
ТС (нмоль/л)	20,7±0,7	9,9±0,5***	14,7±0,3** *	17,7±0,3**	10,7±0,5***	15,0±1,0**	18,0±1,0	13,0±1,5***	18,0±0,5	20,9±0,5
ANOVA Фридмана		<0,001			<0,001			<0,001		
ФСГ (мМЕ/л)	2,9±0,03	3,8±0,07* **	3,5±0,03** *	3,3±0,03** *	3,9±0,03***	3,4±0,03** *	3,3±0,01** *	3,9±1,3***	3,3±0,01** *	3,0±0,03
ANOVA Фридмана		<0,001			<0,001			<0,001		
ЛГ (мМЕ/л)	1,7±0,05	2,7±0,03* **	2,3±0,03** *	2,0±0,01**	2,7±0,01***	2,1±0,03** *	1,9±0,03	2,5±0,7***	1,9±0,03	1,8±0,02

ANOVA Фридмана		<0,001			<0,001			<0,001		
ПЛ (мМЕ/л)	183,1±12 ,7	276,2±16, 3**	203,4±15, 2	193,4±13, 5	287,6±16,9 ***	197,2±13, 1	193,2±12, 6	293,4±15,8* **	185,4±13, 6	185,2±13, 4
ANOVA Фридмана		<0,01			<0,01			<0,001		

**Примечание:** \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 - статистическая значимость различия показателями по сравнению с таковыми в группе здоровых кроликов (по U-критерию Манна-Уитни)

### **Глава 4.3. Состояние показателей спермограммы до и после введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, андроген-заместительной и комплексной терапии у экспериментальных кроликов с первичным мужским гипогонадизмом**

При мужском гипогонадизме гормоно- (секреции тестостерона) и спермопродуцирующая функция яичек утрачиваются, развивается бесплодие и эректильная дисфункция. Успех терапии первичного мужского гипогонадизма зависит от детального обследования и проведённой терапии.

У беспородных кроликов с мужским гипогонадизмом в 3-х группах до получения соответствующей терапии были обнаружены тяжелые нарушения сперматогенеза в виде. На 4 неделе после получения соответствующей терапии обнаружено повышение прозрачности эякулята, свидетельствующее о снижении количества сперматозоидов в семенной жидкости.

После 4-х недель у кроликов I и II групп, получивших АЗТ и АЗТ+ФТ, количество сперматозоидов повысилось до аналогичных цифр ( $155 \times 10$  и  $157 \times 10$ ), тогда как у кроликов III группы после КТ (МСК+ФТ+ДТ) сперматозоиды увеличились до  $179 \times 10$ . Количество активных (17,0%; 21,0%; 25,0%) и малоподвижных клеток (33,0; 32,0%; 35,0%) увеличилось незначительно у всех 3-х групп, тогда как неподвижные клетки во всех группах уменьшились (50; 47,0%; 40,0%).

После 3-х месяцев количество сперматозоидов увеличилось у экспериментальной модели I и II групп, получивших АЗТ и АЗТ+ФТ, количество сперматозоидов ( $167 \times 10$ ;  $177 \times 10$ ), тогда как у кроликов III группы после КТ сперматозоиды увеличились до  $198 \times 10$ . Количество активных (18,0%; 26,0%; 33,0%) и малоподвижных клеток (41,0; 41,0%; 38,0%) увеличилось незначительно у всех 3-х групп, тогда как неподвижные клетки во всех группах уменьшились (41; 33,0%; 27,0%).

Спустя 6 месяцев количество сперматозоидов увеличилось у экспериментальной модели I и II групп, получивших АЗТ и АЗТ+ФТ



(186x10<sup>6</sup>; 197x10<sup>6</sup>), тогда как у кроликов III группы после КТ сперматозоиды увеличились до 297x10<sup>6</sup>. Количество активных (20,0%; 37,0%; 65,0%) и малоподвижных клеток (47,0; 37,0%; 10,0%) увеличилось незначительно у всех 3-х групп, тогда как неподвижные клетки во всех группах уменьшились (33; 26,0%; 10,0%).

Спустя год количество сперматозоидов увеличилось у беспородных кроликов I и II групп, получивших АЗТ и АЗТ+ФТ+ДТ (223x10<sup>6</sup>; 239x10<sup>6</sup>), тогда как у кроликов III группы после КТ сперматозоиды увеличились до 280x10<sup>6</sup>. Количество активных (39,0%; 55,0%; 85,0%) и малоподвижных клеток (37,0; 20,0%; 10,0%) увеличилось незначительно у всех 3-х групп, тогда как неподвижные клетки во всех группах уменьшились (24; 20,0%; 5,0%).

Сравнительный анализ показателей спермограммы у беспородных кроликов с первичным гипогонадизмом в зависимости от проведённой терапии представлен в таблице 4.3.1.

Таким образом, при сопоставлении показателей спермограммы у беспородных кроликов с мужским гипогонадизмом обнаружены тяжёлые нарушения сперматогенеза.

В динамике степень восстановления показателей спермограммы зависела от проведения соответствующей терапии. Комплексная проведённая терапия (МСК и природная фито-андроген-заместительная терапия) оказалась высокоэффективной в восстановлении нарушенного сперматогенеза.

**Таблица 4.3.1. - Сравнительный анализ показателей спермограммы у беспородных кроликов с первичным гипогонадизмом в зависимости от проведённой терапии**

Здоровая группа n=10			I группа n=10			II группа n=10			III группа n=15		
			Активность								
А	В	С	А	В	С	А	В	С	А	В	С
25	38	37	После лигирования								
Кол-во сперматозоидов	283x10		11,7	26,7	61,6	12,5	29,0	63,5	11,7	26,0	62,7
	Количество сперматозоидов										
			103x10			105x10			107x10		
После 4-х недель											
			АЗТ n=10			АЗТ+ФТ+ДТ n=10			КТ		
			155x10			157x10			179x10		
			17,0	33,0	50,0	21,0	32,0	47,0	25,0	35,0	40,0
После 3-х мес.											
			167x10			177x10			198x10		
			18,0	41,0	41,0	26,0	41,0	33,0	35,0	38,0	27,0
После 6 - мес.											
			186x10			197x10			207x10		
			20,0	47,0	33,0	37,0	37,0	26,0	65,0	25,0	10,0
После года											
			223x10			219x10			280x10		
			39,0	37,0	24,0	55,0	25,0	20,0	85,0	10,0	5,0

Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе здоровых кроликов (по U-критерию Манна-Уитни).

А – активные клетки, подходящие для оплодотворения; В - малоподвижные, С - неподвижные

#### **4.4. Состояние клеточного и гуморального иммунитета до и после введения ММСК, андроген-заместительной и комплексной терапии у экспериментальной модели с первичным мужским гипогонадизмом**

Мезенхимальные стволовые клетки относятся к иммуномодулирующим клеткам, взаимодействующим с огромным ассортиментом иммунокомпетентных клеток, подавляя активацию Т-клеток [119].

Сравнительный анализ иммунологических показателей у 3-х групп беспородных кроликов показал, что до лечения отмечалось угнетение показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета.

Наблюдение в динамике за иммунологическими показателями беспородных кроликов показало, что после получения только МСК показатели иммунного статуса: количество СДЗ, СД4, СД20, иммуноглобулинов А, М, G после 3, 6 и 9 месяцев имели тенденцию к нормализации, тогда как у беспородных кроликов II группы, получивших только АЗТ, иммунологические показатели не достигали до нормальных значений, тогда как у кроликов III группы, получивших комплексную (МСК, АЗТ и фито-диетотерапии), уже с 6 и 9 месяца обнаружено приближение к нормальным значениям (таблицы 4.4.1, 4.4.2, 4.4.3).

**Таблица 4.3.1. - Динамика иммунологических показателей у пациентов II группы, получивших только АЗТ терапию.**

Показатель	Здоровые (р1) (гр.контроля) n= 10	Наблюдение в динамике за группой сравнения ( I гр. n=10)			
		р2	Р3	Р4	Р5
		До Лечения	3 мес. после лечения	6 мес. после лечения	9 мес. после лечения
СД3 (%)	73,5±1,5	47,3±6,3 P1-2<0,001	58,3±2,0 P1-3<0,001 P2-3<0,01	60,3±3,0 P1-4<0,01 P2-4>0,05	65,3±3,3 P1-5<0,05 P4-5>0,05
СД4 (%)	42,3±1,0	28,0±5,50 P1-2<0,001	33,5±1,0 P1-3<0,001 P2-3<0,01	33,0±1,0 P1-4<0,01 P2-4>0,05	37,0±1,5 P1-5<0,05 P4-5>0,05
СД4/СД8	1,8±0,01	0,95±0,3 P1-2<0,05	1,0±0,03 P1-3<0,001 P2-3<0,01	1,5±0,3 P1-4<0,01 P2-4>0,05	1,3±0,3 P1-5>0,05 P4-5>0,05
СД20 %	11,0±6,0	37,0±4,3 P1-2<0,05	25,0±2,0 P1-3<0,001 P2-3<0,01	19,0±2,7 P1-4<0,01 P2-4>0,05	15,0±2,5 P1-5>0,05 P4-5>0,05
IgA г/л	2,47±0,23	1,97±0,13 P1-2<0,05	2,0±0,03 P1-3>0,05 P2-3>0,01	2,0±0,5 P1-4>0,05 P2-4>0,05	2,1±0,5 P1-5>0,05 P4-5>0,05
IgM г/л	2,0±0,05	2,97±0,13 P1-2<0,05	2,75±0,1 P1-3>0,05 P2-3>0,05	2,21±0,10 P1-4>0,05 P2-4>0,05	2,0±0,3 P1-5>0,05 P4-5>0,05
IgG г/л	10,7±0,7	18,0±0,3 P1-2<0,001	15,0±0,13 P1-3<0,05 P2-3<0,05	16,0±0,5 P1-4<0,05 P2-4>0,05	15,0±0,55 P1-5<0,05 P4-5>0,05

**Таблица 4.3.2. Динамика иммунологических показателей у пациентов I группы, получивших только МСК**

Показатель	Здоровые (р1) (гр.контроля) n= 10	Наблюдение в динамике за группой сравнения ( I гр. n=10)			
		р2	Р3	Р4	Р5
		До Лечения	3 мес. после лечения	6 мес. после лечения	9 мес. после лечения
СДЗ (%)	73,5±1,5	47,3±6,3 P1-2<0,001	58,3±2,0 P1-3<0,001 P2-3<0,01	60,3±3,0 P1-4<0,01 P2-4>0,05	65,3±3,3 P1-5<0,05 P4-5>0,05
СД <sub>4</sub> (%)	42,3±1,0	28,0±5,50 P1-2<0,001	33,5±1,0 P1-3<0,001 P2-3<0,01	33,0±1,0 P1-4<0,01 P2-4>0,05	37,0±1,5 P1-5<0,05 P4-5>0,05
СД <sub>4</sub> /СД <sub>8</sub>	1,8±0,01	0,95±0,3 P1-2<0,05	1,0±0,03 P1-3<0,001 P2-3<0,01	1,5±0,3 P1-4<0,01 P2-4>0,05	1,3±0,3 P1-5>0,05 P4-5>0,05
СД <sub>20</sub> %	11,0±6,0	37,0±4,3 P1-2<0,05	25,0±2,0 P1-3<0,001 P2-3<0,01	19,0±2,7 P1-4<0,01 P2-4>0,05	15,0±2,5 P1-5>0,05 P4-5>0,05
IgA г/л	2,47±0,23	1,97±0,13 P1-2<0,05	2,0±0,03 P1-3>0,05 P2-3>0,01	2,0±0,5 P1-4>0,05 P2-4>0,05	2,1±0,5 P1-5>0,05 P4-5>0,05
IgM г/л	2,0±0,05	2,97±0,13 P1-2<0,05	2,75±0,1 P1-3>0,05 P2-3>0,05	2,21±0,10 P1-4>0,05 P2-4>0,05	2,0±0,3 P1-5>0,05 P4-5>0,05
IgG г/л	10,7±0,7	18,0±0,3 P1-2<0,001	15,0±0,13 P1-3<0,05 P2-3<0,05	16,0±0,5 P1-4<0,05 P2-4>0,05	15,0±0,55 P1-5<0,05 P4-5>0,05
СДЗ (%)	73,5±1,5	47,3±6,3 P1-2<0,001	58,3±2,0 P1-3<0,001 P2-3<0,01	60,3±3,0 P1-4<0,01 P2-4>0,05	65,3±3,3 P1-5<0,05 P4-5>0,05

**Таблица 4.3.3. Динамика иммунологических показателей у пациентов I группы, получивших комплексную (МСК+АЗТ+фито-диетотерапию)**

P - статистически значимые различия

Показатель	Здоровые (p1) (гр.контроля) n= 10	Наблюдение в динамике за группой сравнения ( I гр. n=10)			
		p2	P3	P4	P5
		До Лечения	3 мес. после лечения	6 мес. после лечения	9 мес. после лечения
СД3 (%)	73,5±1,5	48,3±4,3 P1-2<0,001	58,3±0,7 P1-3<0,001 P2-3<0,01	60,3±0,9 P1-4<0,01 P2-4>0,05	70,3±3,0 P1-5<0,05 P4-5>0,05
СД4 (%)	42,3±1,0	26,3±5,0 P1-2<0,001	30,5±1,5 P1-3<0,001 P2-3<0,01	37,0±1,4 P1-4<0,01 P2-4>0,05	41,6±0,9 P1-5<0,05 P4-5>0,05
СД4/СД8	1,8±0,01	0,95±0,7 P1-2<0,05	1,3±0,03 P1-3<0,05 P2-3>0,05	1,5±0,03 P1-4<0,01 P2-4>0,05	1,7±0,1 P1-5>0,05 P4-5>0,05
СД20 %	11,0±6,0	36,0±0,7 P1-2<0,05	23,0±1,5 P1-3<0,001 P2-3<0,01	19,0±1,3 P1-4<0,01 P2-4>0,05	12,0±0,7 P1-5<0,05 P4-5>0,05
IgA г/л	2,47±0,23	1,87±0,10 P1-2<0,05	2,0±0,03 P1-3>0,05 P2-3>0,01	2,3±0,03 P1-4>0,05 P2-4>0,05	2,4±0,3 P1-5>0,05 P4-5>0,05
IgM г/л	2,0±0,05	2,95±0,15 P1-2<0,05	2,35±0,1 P1-3>0,05 P2-3>0,05	2,37±0,1 P1-4>0,05 P2-4>0,05	2,1±0,1 P1-5>0,05 P4-5>0,05
IgG г/л	10,7±0,7	19,0±0,03 P1-2<0,001	17,3±0,1 P1-3<0,05 P2-3>0,05	13,7,0±0,3 P1-4<0,05 P2-4>0,05	11,0±0,5 P1-5<0,05 P4-5>0,05

Таким образом, у экспериментальной модели до лечения отмечалось угнетение показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета.

Комплексная терапия оказалась более эффективной по отношению к изолированной АЗТ и МСК терапии.

#### **4.5. Эхографическая структура тестикулярной ткани до и после введения ММСК, изолированной медикаментозной и комплексной терапии у экспериментальной модели с первичным мужским гипогонадизмом**

Размеры яичек у всех пациентов с мужским гипогонадизмом уменьшаются. Это, прежде всего, связано с андроген-дефицитным состоянием и уменьшением синтеза спермы.

У кроликов 3-х групп объем гонад по данным эхографии до получения соответствующей терапии был уменьшенным в длине ( $1,3 \pm 0,02$ ;  $1,4 \pm 0,03$ ;  $1,5 \pm 0,02$ ) и ширине яичек ( $1,0 \pm 0,05$ ;  $1,9 \pm 0,02$ ;  $1,8 \pm 0,02$ ) по сравнению со здоровыми кроликами ( $2,5 \pm 0,03$ ;  $2,0 \pm 0,03$ ) (таблица 4.5.1).

Как видно в таблице 4.3.1, у экспериментальных кроликов после комплексной терапии уже в конце 1 месяца наблюдалось полное восстановление нормальных размеров гонад, тогда как у кроликов, получивших андроген-заместительную терапию только к 3 месяцу была тенденция к нормализации.

Отдаленные результаты (через 1 год) после комплексной терапии показали также сохранение нормальных размеров гонад (в длину  $2,5 \pm 0,03$  и  $2,3 \pm 0,03$ ; в ширину  $2,2 \pm 0,05$  и  $2,1 \pm 0,05$ ).

Таким образом, комплексная терапия при мужском гипогонадизме по отношению к андроген-заместительной терапии обладает высокой эффективностью в отношении восстановления размеров яичек.

**4.5.1. - Состояние эхографической структуры тестикулярной ткани до и после введения МСК, изолированной медикаментозной коррекции и комплексной терапии (МСК+МТ) у беспородных кроликов, ассоциированных первичным мужским гипогонадизмом**

Исследуемые показатели	Сравниваемые группы									
	Здоровые кролики n=10	I группа (n=10)			II группа (n=10)			III группа (n=15)		
		До введения АЗТ	Через 1 месяц после введения	Через 3 месяца после введения	До введения АЗТ+ФТ	Через 1 месяц	Через 3 месяца	До комплексной терапии	Через 1 месяц	Через 3 месяца
Контур	Четкие, ровные	Ровные	Четкие, ровные	Четкие, ровные	Ровные	Четкие, ровные	Четкие, ровные	Ровные	Четкие, ровные	Четкие, ровные
Размеры (см):	2,5±0,03	1,3±0,02	2,0±0,01*	2,3±0,1**	1,5±0,01**	2,3±0,01*	2,3±0,05*	1,4±0,03***	2,5±0,0	2,6±0,01
Длина:	2,3±0,01	***	*	2,2±0,1**	*	**	2,0±0,5*	1,3±0,01***	1*	2,3±0,03
правое		<sup>1,2</sup> ±0,02**	1,9±0,01*		1,4±0,03**	2,0±0,01*			2,3±0,0	
левое		*	*		*	**			1*	
ANOVA Фридмана		<0,001			<0,001			<0,001		



Ширина:	2,0±0,03	1,3±0,05	1,7±0,02*	1,8±0,02*	1,3±0,01**	1,8±0,02*	2,0±0,02	1,4±0,01***	2,0±0,0	2,3±0,05
правое	1,9±0,01	***	**	**	*	*	1,9±0,01	1,3±0,03***	5	2,1±0,05
левое		1,1±0,01	1,5±0,01*	1,7±0,01*	1,3±0,01**	1,7±0,03*			1,9±0,0	
		***	**	**	*	*			5	
ANOVA		<0,001			<0,001			<0,001		
Фридмана		<0,001			<0,001			<0,001		
Эхоструктура	Однор-я	Однор-я	Однор-я	Однор-я	Однородная	Однор-я	Однор-я	Однородная	Однор-я	Однор-я

**Примечание:** \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  - статистическая значимость различия между показателями по сравнению с таковыми в группе здоровых кроликов (по U-критерию Манна-Уитни)

#### **4.6. Состояние интратестикулярного кровотока до и после введения аутоклеточной, андроген-заместительной и комплексной терапии у беспородных кроликов, ассоциированных первичным мужским гипогонадизмом**

Для оценки функционального состояния кровотока в гонадах и сосудах проводится эходопплерографическое исследование. Установлено снижение кровотока в самих гонадах и сосудах [73].

Результаты доплерографии гонад у экспериментальных кроликов, ассоциированных мужским гипогонадизмом, показали нарушение как артериального, так и венозного кровотока. Тестикулярный кровоток по показателям PSV, Vm, PI у всех 3 групп экспериментальных моделей до получения лечения был значительно снижен.

Комплексная терапия у кроликов III группы улучшила артериальный и венозный кровоток яичек, тогда как у кроликов I и II групп, получавших изолированную ММСК и андроген-заместительную терапию, несмотря на увеличение объема яичек, гемодинамические показатели были ниже нормальных величин (таблица 4.6.1).

**Таблица 4.6.1. - Состояние интратестикулярного кровотока до и после введения МСК, изолированной медикаментозной коррекции и комплексной терапии (МСК+МТ) у беспородных кроликов, ассоциированных первичным мужским гипогонадизмом**

Изучаемые показатели	Сравниваемые группы									
	Здоровые кролики (n=10)	I группа (n=10)			II группа (n=10)			III группа (n=15)		
		До введения АЗТ	Через 2 месяца после введения	Через 3 месяца после введения	До введения АЗТ+ФТ	Через 2 месяца	Через 3 месяца	До комплексной терапии	Через 2 месяца	Через 3 месяца
V (объём гонад), см <sup>3</sup> , по УЗИ	2,5±0,03	1,3±0,02***	1,9±0,01** *	2,3±0,03	1,4±0,03***	2,0±0,01** *	2,3±0,3	1,5±0,02***	2,3±0,01	2,5±0,05
ANOVA Фридмана		<0,001			<0,001			<0,001		
PSV, m с (линейная скорость кровотока)	3,5±0,05	1,7±0,03***	2,7±0,03** *	2,9±0,03***	1,5±0,06***	2,9±0,05** *	3,2±0,07*	1,6±0,07***	3,3±0,06	3,5±0,06

ANOVA Фридмана		<0,001			<0,001			<0,001		
Vm, m с (средняя скорость кровотока)	2,6±0,0 3	1,9±0,06 ***	2,0±0,01** *	2,2±0,03**	1,8±0,05***	2,2±0,01**	2,3±0,03**	1,7±0,06***	2,5±0,05	2,6±0,03
ANOVA Фридмана		<0,001			<0,001			<0,001		
PI (пульсационны й индекс)	1,0	1,1	1,2	1,3	1,1	1,3	1,3	1,1	1,0	1,0

**Примечание:** \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 - статистическая значимость различия между показателями по сравнению с таковыми в группе здоровых кроликов (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, у экспериментальной модели, ассоциированной с первичным мужским гипогонадизмом, наблюдалось снижение скорости кровотока не только в самих гонадах, но и в коллатеральных сосудах. Комплексная терапия у кроликов III группы улучшила артериальный и венозный кровоток яичек, тогда как у кроликов I и II групп, получавших изолированную ММСК и андроген-заместительную терапию, несмотря на увеличение объема яичек, гемодинамические показатели оставались ниже нормальных величин.

#### **4.7. Результаты гистологических исследований тканей гонад у экспериментальных моделей до и после введения ММСК, андроген-заместительной терапии и комплексной терапии у экспериментальной модели с первичным мужским гипогонадизмом**

При гистологическом исследовании яичек нами была обнаружена идентичность изменений у всех 3-х групп беспородных кроликов, ассоциированных гипогонадизмом, схожая с литературными данными: существенное угнетение сперматогенеза и деформирование структур спермиев, встречаемость единичных клеток Сертоли в отдельных канальцах.

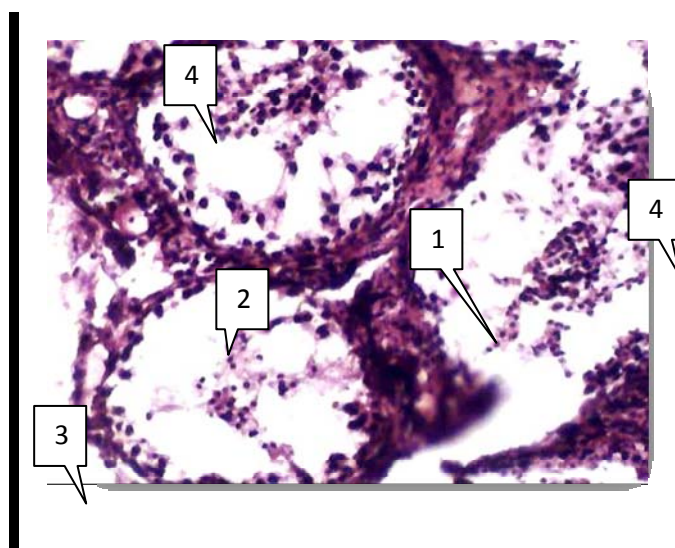
Объектом исследования явились кролики экспериментальной модели первичного мужского гипогонадизма.

Каждый отпрепарированный биоптат гонад был вырезан поперек толщиной 3-5 мм для гистологического изучения.

Биопсионный материал вместе с пронумерованными бирками был размещен в марлевые мешочки и погружен в 10% раствор формалина на 24 часа. После спиртовой обработки, закрепленный биопсионный материал вводили в парафиновые блоки. Вырезали срезы толщиной 5-7 мкм и окрашивали их гематоксилин-эозином.

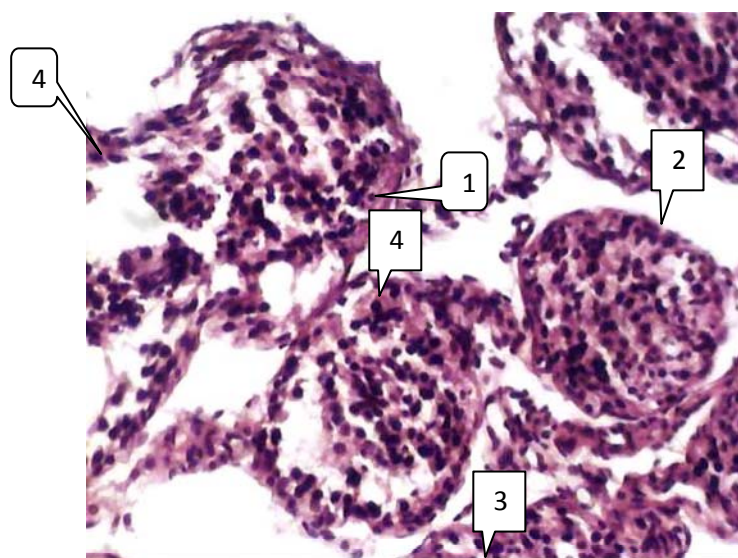
Результаты патоморфологических исследований и микроскопических изображений были оценены с помощью системы компьютерного анализа и светооптического микроскопа ( model Olympus).

Гистологическая картина структурных изменений тканей яичек при гипогонадизме изображена на рисунках (рисунок 4.7.1).



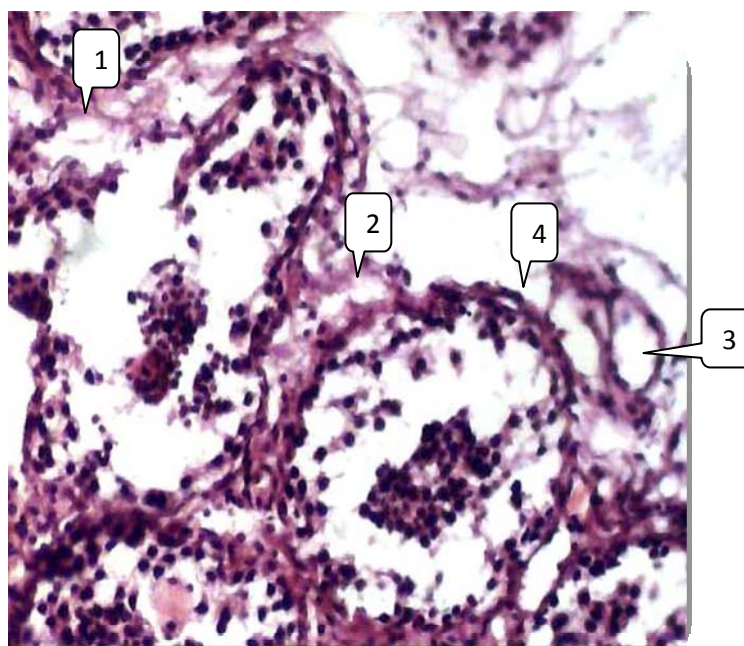
**Рисунок 4.7.1. - Гистологическая картина ткани яичка при гипогонадизме у кролика №1**

На рисунке 4.7.1 видны нарушения строения стенки извитых семенных канальцев очаговыми дистрофией - 1; единичные очаги кариопикноза сертоливых клеток - 2; дистрофия стенок канальцев и сертоливых клеток - 3; единичные десквамированные клетки сперматогонии и сперматиды очаговыми некробиозами – 4.



**Рисунок 4.7.2. - Гистологическая картина ткани яичка при гипогонадизме у кролика №2. Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат. Ув. X 10.**

На рисунке 4.7.2. видны стенки извитых семенных канальцев очаговыми дистрофии сертолиевых клеток - 1; единичные участки кариопикноза сертолиевых клеток - 2; дистрофические изменения стенок канальцев и сертолиевых клеток - 3; десквамированные клетки сперматогонии и спермациты некробиозами – 4.



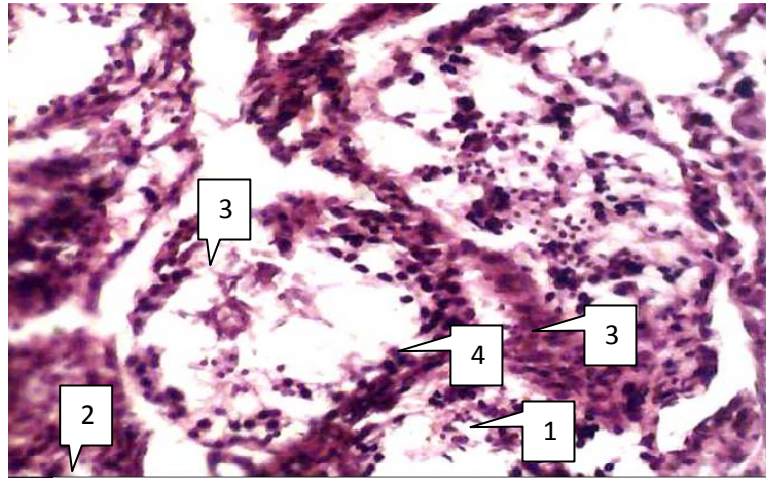
**Рисунок 4.7.3. - Гистологическая картина ткани яичка при гипогонадизме у кролика №3. Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат. Ув. X 10.**

На рисунке 4.7.3 обнаружены нарушения строения стенки извитых семенных канальцев очаговыми дистрофии - 1; единичные участки кариопикноза сертолиевых клеток - 2; дистрофические изменения стенок канальцев и сертолиевых клеток - 3; единичные десквамированные клетки сперматогонии и спермациты очагами дистрофии – 4.

При гистологическом исследовании препараты имеют неравномерную окраску по всей площади срезов (1). Извитые канальцы коркового вещества зияют, эпителиальные клетки канальцев некротизированные, представлены одним слоем эпителиальных клеток (2). Мозговое вещество пирамиды равномерно окрашено, просветы многочисленных канальцев расширенные

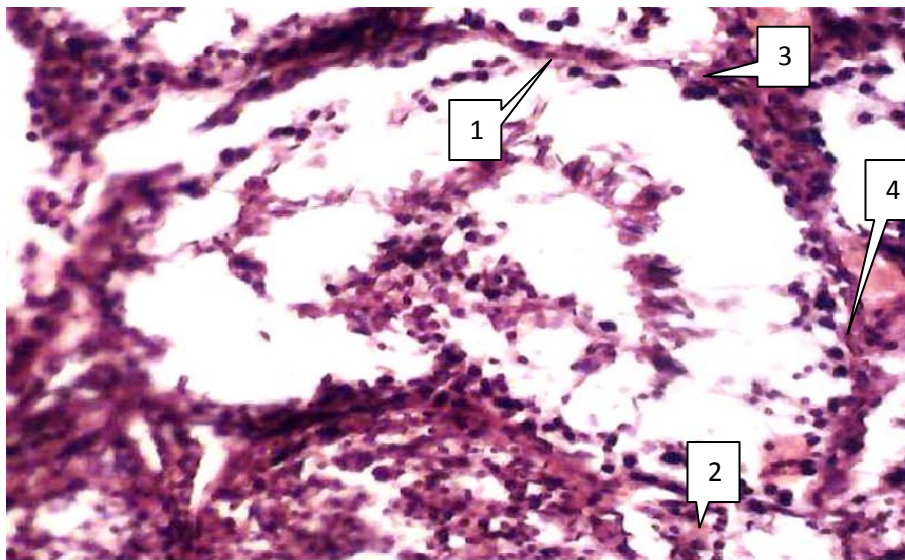


(3). Эпителий с изменением, расширенная лимфогистиоцитарная инфильтрация (4).



**Рисунок 4.7.4. - Гистологическая картина ткани яичка при дегенеративно-дистрофических изменениях гонад. Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат. Ув. X 10.**

На рисунке 4.7.4 визуализируются стенки извитых семенных канальцев - 1; сертолиевы клетки - 2; дегенеративные изменения сертолиевых клеток - 3; сохранившиеся клетки сперматогонии и сперматиды - 4.

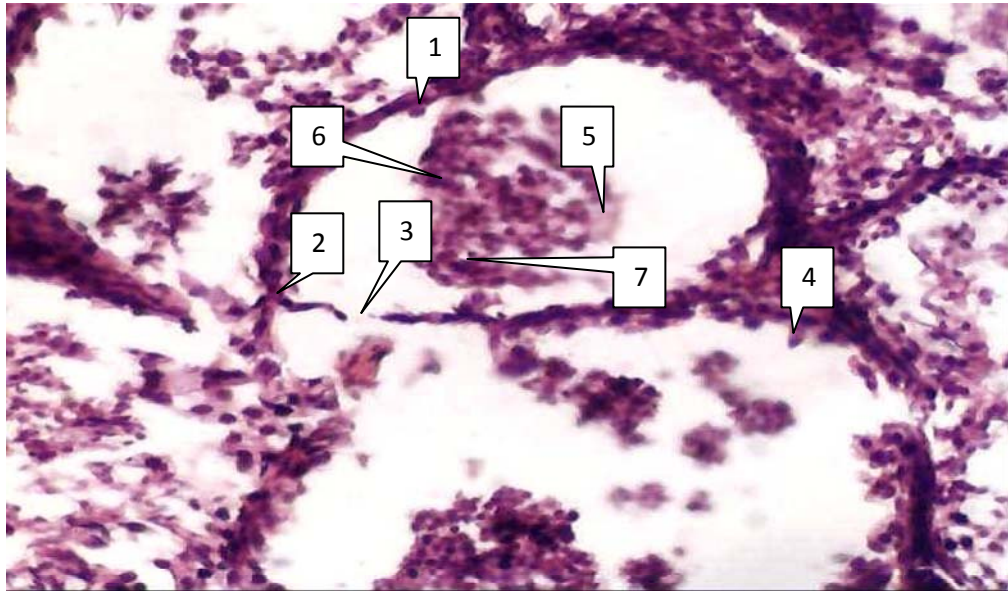


**Рис.4.7.5. - Гистологическая картина дегенеративно-дистрофические изменения в гонадах.**

**Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат. Ув. X 10.**



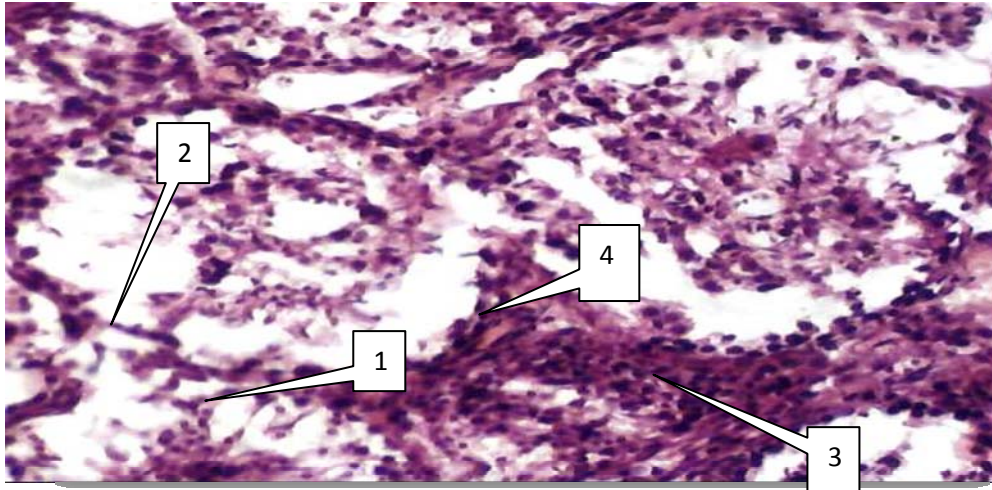
На рисунке 4.7.5 видны стенки извитых семенных канальцев - 1; сертолиевы клетки - 2; дистрофические изменения сертолиевых клеток - 3; сохранившиеся клетки сперматогонии и спермациты – 4.



**Рис.4.7.6. - Гистологическая картина ткани яичка с дегенеративно-дистрофическими изменениями**

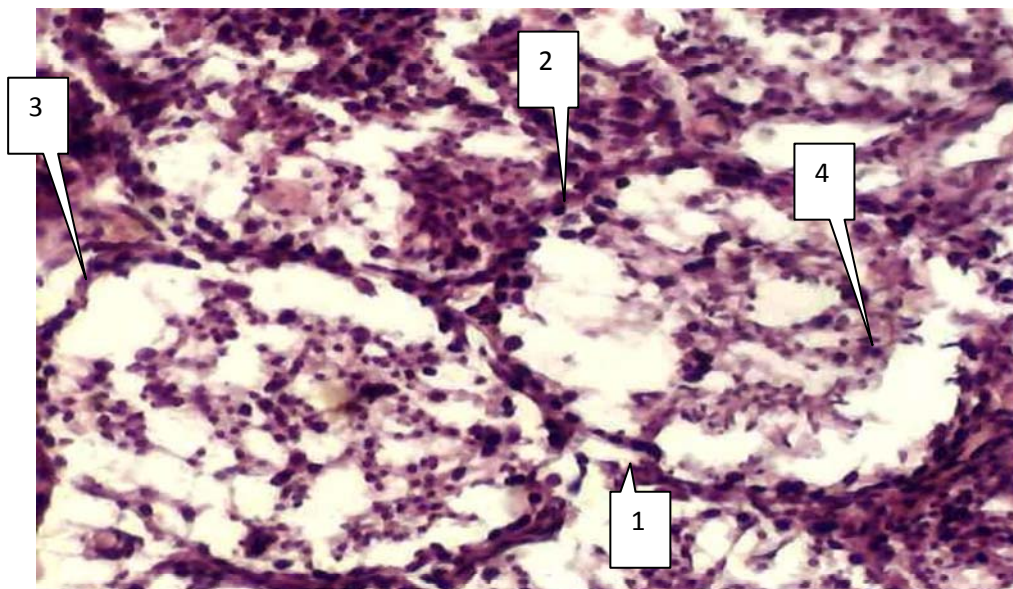
**Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат. Ув. X 10.**

На рисунке 4.7.6 видны стенки извитых семенных канальцев - 1; сертолиевы клетки - 2; дистрофические изменения в стенках канальцев - 3; сохранившиеся клетки сперматогонии и спермациты – 4.



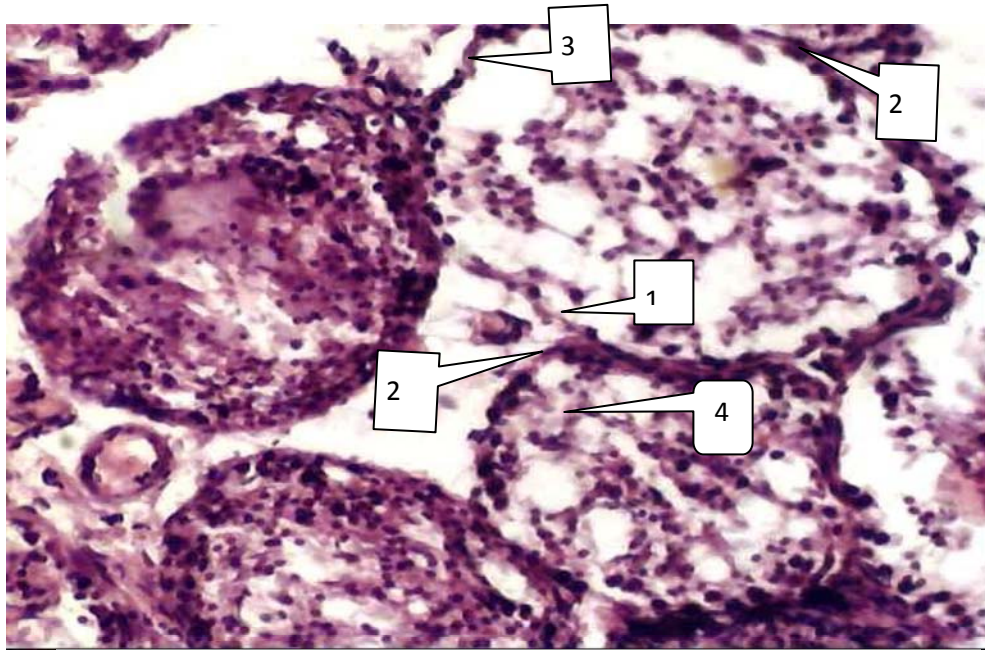
**Рисунок 4.7.7. - Гистологическая картина ткани яичка при дегенеративно-дистрофических изменениях. Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат. Ув. X 10.**

На рисунке 4.7.7 видны стенки извитых семенных канальцев, нарушены - 1; сертолиевые клетки - 2; дистрофия стенок канальцев и сертолиевых клеток - 3; единичные десквамированные клетки сперматогонии и спермациты очаговыми дистрофии – 4.



**Рис. 4.7.8. - Гистологическая картина ткани яичка при дегенеративно-дистрофических изменениях  
Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат. Ув. X 10.**

На рисунке 4.7.8 видны структура извитых семенных канальцев нарушена - 1; сертолиевы клетки - 2; дистрофические изменения стенок канальцев и сертолиевых клеток - 3; единичные десквамированные клетки сперматогонии и сперматиды очаговыми дистрофии – 4.

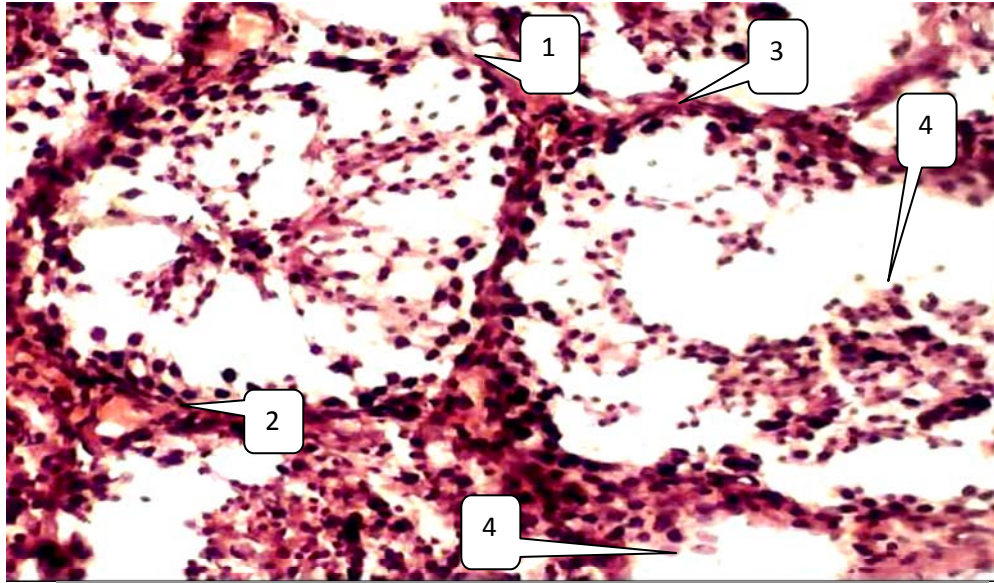


**Рис. 4.7.9. - Гистологическая картина ткани яичка (дегенеративно-дистрофические изменения)**

**Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат. Ув. X 10.**

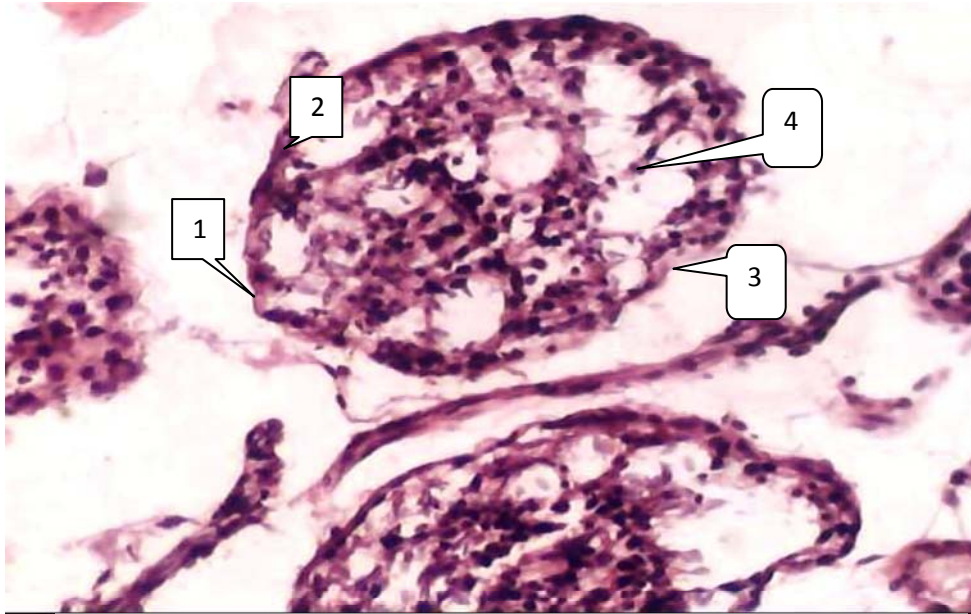
На рисунке видны: нарушение структуры стенок извитых семенных канальцев, очаговые некрозы - 1; сертолиевы клетки - 2; дистрофические изменения стенок канальцев и сертолиевых клеток - 3; единичные десквамированные клетки сперматогонии и сперматиды - 4; вакуолизация цитоплазмы – 5. При исследовании биоптатов половых желез у кроликов выявлена астеноспермия (рисунок 4.7.10).





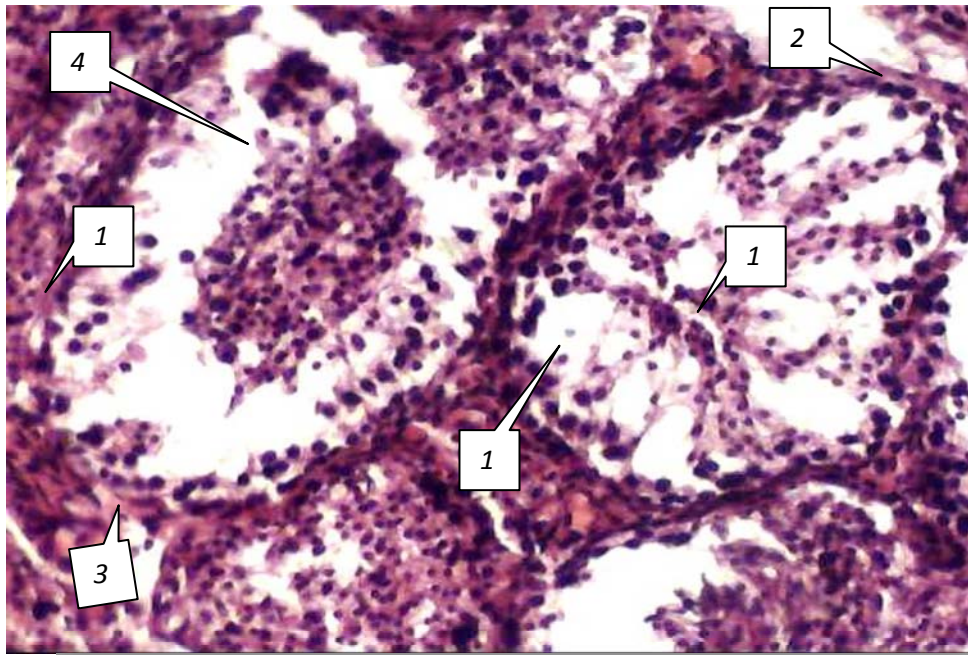
**Рис. 4.7.10.- Гистологическая картина ткани яичка при астеноспермии. Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат. Ув. X 10.**

На рисунке 4.7.10 видны: нарушение структуры стенок извитых семенных канальцев очаговыми дистрофией - 1; сертолиевы клетки - 2; дистрофические изменения стенок канальцев и сертолиевых клеток - 3; единичные десквамированные клетки сперматогонии и сперматциты очагами дистрофии – 4.



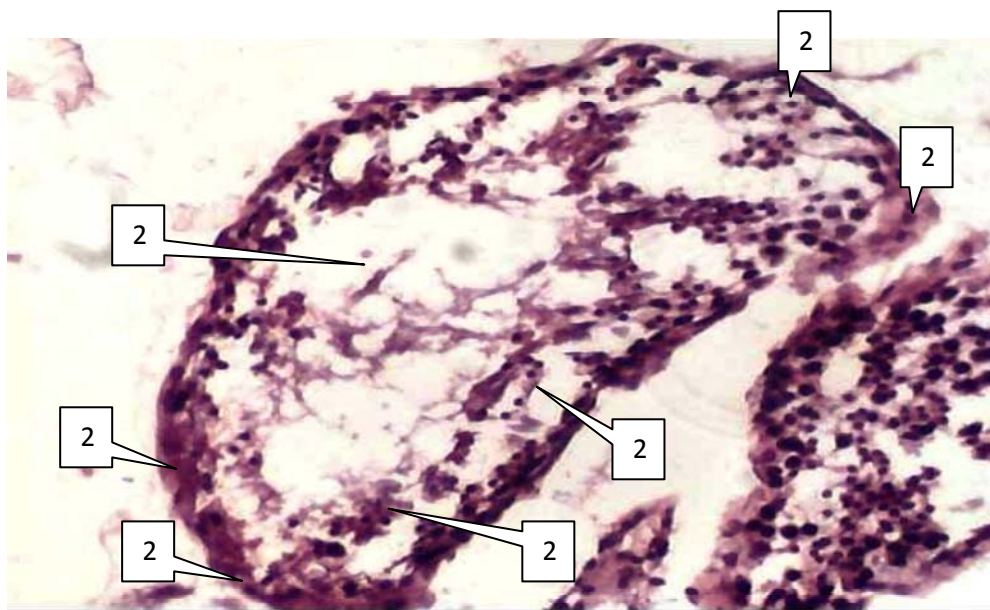
**Рис.4.7.11.- Гистологическая картина ткани яичка при астеноспермии. Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат. Ув. X 10.**

На рисунке 4.7.11 видны: деструкция стенки извитых семенных канальцев очаговыми дистрофии - 1; единичные участки кариопикноза сертоливых клеток - 2; дистрофические изменения стенок канальцев и сертоливых клеток - 3; единичные десквамированные клетки сперматогонии и спермациты очагами дистрофии – 4.



**Рис. 4.7.12. - Гистологическая картина ткани яичка при астеноспермии. Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат. Ув. X 10.**

На рисунке 4.7.12 визуализируются нарушения строения стенки извитых семенных канальцев очагами дистрофии - 1; единичные участки кариопикноза сертоливых клеток - 2; дистрофические изменения стенок канальцев и сертоливых клеток - 3; единичные десквамированные клетки сперматогонии и спермациты очагами дистрофии - 4;



**Рис. 4.7.13. - Гистологическая картина ткани яичка при астеноспермии.  
Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат. Ув. X 10.**

На рисунке 4.7.13 видны нарушения строения стенки извитых семенных канальцев очагами дистрофии - 1; единичные участки кариопикноза сертоливых клеток - 2; дистрофические изменения стенок канальцев и сертоливых клеток - 3; единичные десквамированные клетки сперматогонии и спермациты очагами дистрофии – 4.

Таким образом, комплексная терапия при МГ является безопасным и высокоэффективным методом, который усиливает эффективность восстановления герминогенной и сперматогенной функции яичек, минимизирует осложнения и позволяет отказаться от длительной поддерживающей андроген-заместительной терапии. После проведения комплексной терапии обнаружено полное восстановление клеточной структуры гонад.

Таким образом, беспородные кролики с мужским гипогонадизмом отличались устойчивым нарушением поведенческого характера, гормонообразующей и фертильной функции, нарушениями интратестикулярного кровотока и гистоморфологическими изменениями в

паренхиме гонад.

ММСК терапия в сочетании с фито-препаратом, стимулирующим эндогенный тестостерон является клинически безопасным методом лечения мужского гипогонадизма по отношению к изолированным методам лечения (ММСК и заместительная терапия тестостероном). Сочетанная комплексная терапия существенно снижает дозу препарата и значительно сокращает длительность приёма.

При комплексной терапии установлено появление полового влечения, нормализация размеров и улучшение кровотока гонад, восстановление показателей спермограммы и улучшение фертильности.

Длительный и неадекватный приём тестостерона повышает риск развития метаболического синдрома, нарушает функциональную способность сердечно-сосудистой системы, печени, почек, повышает риск тромбообразования и внезапной смерти.



## Обсуждение результатов исследований

На современном этапе первичный мужской гипогонадизм рассматривается не только как медицинская проблема, но и как одна из важнейших социальных проблем [18].

В последние годы число больных с мужским гипогонадизмом всемирно растёт [46]. Это связано в основном с глобальной эпидемией страдающих ожирением. Доказана связь ожирения с заболеваниями репродуктивной системы.

Гипогонадизм сопровождается функциональной недостаточностью гонад и снижением уровня андрогенов, клинически проявлявшихся снижением половой возбудимости, эректильной дисфункцией, аспермией, олиго- или азооспермией [27].

Многочисленные учёные многих стран доказали прямую связь между концентрацией тестостерона с уровнем холестерина, ЛПВП и ЛПНП [48].

Различают первичный (гипергонадотропный), встречающийся при врожденных патологиях (синдром Клайнфельтера, синдром Каллмана и др.), эктопиях яичек, при вирусных, бактериальных, воспалительных заболеваниях, травме и перекруте яичек, аутоиммунных процессах, и вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм, встречающийся при патологиях гипоталамо- и гипофизарной системы (опухоли гипофиза, травмы головного мозга, пустое "турецкое седло", гиперпролактинемия [73].

Установлена высокая распространенность гипогонадизма, ассоциированного с мужским бесплодием [8].

Учитывая влияние дефицита тестостерона на развитие и прогрессирование симптомов гипогонадизма, на современном этапе актуальным является применение заместительной терапии препаратами тестостерона [43]. Андроген-дефицитным состоянием считается уровень общего тестостерона менее 12 нмоль/л.

С другой стороны, корректируя проявления андроген-дефицита,

тестостерон угнетает сперматогенез, усугубляя течение первичного гипогонадизма [27]. Согласно европейским рекомендациям, в рамках лечения мужского бесплодия заместительная терапия тестостероном строго противопоказана [63]. Длительный приём гормонов приводит к резкому снижению собственного тестостерона и нарушает функциональную способность сердечно-сосудистой системы, печени, почек, повышает риск тромбообразования и внезапной смерти [3].

Доказана неэффективность применения гормональной терапии при гипогонадизме в связи с развитием интерстициального фиброза, атрофии семенных канальцев с угнетением сперматогенеза в экспериментальной модели [45].

Поиск эффективных и безвредных способов немедикаментозной терапии является весьма актуальным в области клинической урологии.

**Целью нашего исследования** явилась оценка эффективности комплексной терапии первичного мужского гипогонадизма.

Исследование проведено на кафедре урологии ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, базирующейся в ГУ «Республиканский научно-клинический центр урологии» Республики Таджикистан, и в лаборатории стволовых клеток (ЛСК) и ЦНИЛ, за период 2020-2021гг.

Для оценки эффективности комплексного лечения первичного мужского гипогонадизма были сопоставлены результаты андроген-заместительной терапии, её эффективность, развившиеся побочные осложнения как среди мужского пола, так и беспородных кроликов с целью внедрения и предотвращения побочных действий.

Под наблюдением находились 73 пациента с первичным мужским гипогонадизмом в возрасте от 42 до 63 лет. Пациенты с первичным мужским гипогонадизмом распределены на 2 сравнительные группы: I группа больных получала только изолированную андроген-заместительную терапию и II группа комплексную: андроген-заместительную и фитотерапию. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц с аналогичным полом и

возрастом.

Параллельно исследования проведены также на 45 лабораторных беспородных кроликах в репродуктивном возрасте (7 мес.), с массой тела  $4,5 \pm 0,5$  кг. Контрольную группу составили 10 здоровых кроликов.

Перед проведением научного исследования была создана экспериментальная модель первичного мужского гипогонадизма у беспородных кроликов путем временной неполной перевязки нитью дистальной части семенного канатика в течение трех суток, что привело к частичной окклюзии яичковой артерии.

В свою очередь обследуемые кролики были распределены на 3 группы: в I группу (n=10) вошли кролики, которые получали только заместительную терапию тестостероном, во II группу вошли кролики (n=10), получившие АЗТ и ФТ, III группу (n=15) составили кролики, у которых было проведено комплексное лечение с применением МСК и фитопрепарата (Рейлис).

Клиническое обследование у пациентов с мужским гипогонадизмом проведено по общепринятым стандартам. Проведен ретро и проспективный анализ анамнестических данных. Оценивали соматический статус и антропометрические данные: измеряли рост, определяли ИМТ окружность талия. Проводили первичной осмотр и исследование половых органов по шкале Таннера.

Исследовали поведенческий характер как у мужчин, так и у беспородных кроликов.

Оценивали кровоток, объем, структуру и размеры тестикул, предстательной железы и пениса с использованием орхидометра, эходопплерографии и КТ.

Лабораторные методы обследования у пациентов включали общеклинические анализы крови, биохимический анализ крови: натошак измеряли уровень глюкозы крови и мочевой кислоты в сыворотке крови определяли уровень липидно-белкового спектра крови — общего

холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [3].

Определяли показатели спермограммы, исследовали половые гормоны - тестостерон, ФСГ, ЛГ, пролактин как у мужчин, так и у беспородных кроликов.

Проводили УЗИ диагностику всех органов, имеющих в брюшной полости. Гистологическое исследование яичка проводили у беспородных кроликов.

Аутологические клетки костного мозга у беспородных кроликов извлекали с помощью тонкой полрой иглы, приткнутой к шприцу под местной анестезией путем пункции гребня подвздошной кости таза.

Выделенные мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки из костного мозга экспериментальных кроликов вводили интратестикулярно с двух сторон с разведённым физиологическим раствором в дозе 3,0 мл. в тот же день после выделения. Тогда как в других работах выделенные мезенхимальные клетки вводятся после выращивания (от 2-3-х недель до 3 месяцев), где есть риск развития атипического гиперпластического онкопроцесса.

Результаты анализа структуры первичного мужского гипогонадизма обратившиеся впервые в урологический центр РТ показали, что чаще обнаружена приобретенная (91,4%), чем врожденная форма заболевания (8,5%).

Среди приобретенных форм гипогонадизма в большинстве случаев встречались ожирение II-III степени у 15 (35,7%), сахарный диабет у 13 (27,6%), крипторхизм у 9 (19,1%), варикоцеле у 5 (10,6%) и эпидемический паротит в анамнезе у 5 (10,6%).

По ходу научного исследования создан «Клинический портрет мужчины с андрогендефицитным состоянием», как у всех мужчин, так и беспородных кроликов: уменьшение размеров гонад, наличие микропениса, эректильная дисфункция разной степени выраженности, снижение оргазма и

фертильности, нарушение поведенческого характера в виде психоэмоциональной агрессии (98,0%) и депрессии (97,0%), вялость мышц (93,0%), дизурия (45,0%), инертность (67,0%), тогда как только у мужчин: снижение памяти (89,0%), абдоминальное ожирение (99,0%), тонкий высокий (37,0%) и реже пискливый голос (18,0%), оволосение по женскому типу (93,0%), недоразвитая гортань (77,0%), гинекомастия (73,0%) и галакторея (17,0%), длинные верхние и нижние конечности (евнухоидные пропорции тела).

Исследование психоэмоциональной сферы пациентов с первичным мужским гипогонадизмом показало, что подавленность (73,0%), грустное настроение (89,0%), вялость (72,6%), придирчивость (67,0%), эмоциональность (59,0%), раздражительность (72,6%), неустойчивое настроение (67,0%) занимали лидирующее место.

После комплексной терапии у пациентов с первичным мужским гипогонадизмом подавленность уменьшилась в 4 раза, грустное настроение в 5,5 раза, вялость в 3,4 раза, придирчивость в 6,0 раза, эмоциональность в 1,5 раза, раздражительность в 3 раза, неустойчивое настроение в 4 раза.

Личностная тревожность по тесту Спилбергера и по шкале депрессии Бека у больных была достоверно выше ( $33,7 \pm 0,77$  и  $49,6 \pm 0,77$ ) ( $p < 0,001$ ).

Вегетативные нарушения у больных с первичным мужским гипогонадизмом проявлялись в виде тахикардии (67,2%), головокружения (39,7%), артериальной гипертензии (35,0%), головной боли (37,0%), сонливости (64,3%), гиперсаливации (39,0%) и гипосаливации (53,5%), повышенной потливости (26,0%), запоров (24,0%).

Вегетативные нарушения у пациентов с первичным гипогонадизмом после проводимой комплексной терапии сопровождались уменьшением тахикардии в 2 раза, головокружения в 6 раз, артериальной гипертензии в 5 раз, головной боли в 4,5 раза, потливости в 3 раза и запоров в 5 раз.

У всех 3-х сравниваемых групп беспородных кроликов наблюдалось изменение эмоционального и двигательного поведения: все кролики I группы

до введения АЗТ были пассивными, полностью растерянными, половое возбуждение и влечение у кроликов с гипогонадизмом полностью отсутствовало, шерстяной покров был тусклым, подсаженные самки к экспериментальным самцам не забеременели, тогда как после введения МСК спустя 1 месяца кролики стали более активными и в шерстяном покрове появились белесоватые участки, появилась тенденция к половому влечению и количество актов достоверно повысилось в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ),

У кроликов II группы, получавших только АЗТ с ФТ через 1 месяц наблюдалось возобновление шерстяного покрова, агрессивное поведение, повышение аппетита, частое мочеиспускание, половое влечение появилось, но было слабым, в то же время среди кроликов III группы, получавших комплексное лечение (МСК и фитопрепарат - Рейлис) по сравнению с I и II группами наблюдалось активное половое влечение, количество актов достоверно повысилось в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ), кролики были бодрыми, с хорошим аппетитом, подвижными, шерстный покров его был блестящим и бархатистым на ощупь.

Нами у пациентов с мужским гипогонадизмом обнаружена зависимость окружности талия с уровнем ИМТ и высоким уровнем сывороточных липидов.

Окружность талия в 35,7% случаев у пациентов с ожирением составила  $137,0 \pm 0,9$  см по отношению к контрольной группе -  $96,0 \pm 0,5$  см., что является предиктором развития мужского гипогонадизма.

У пациентов с мужским гипогонадизмом, ассоциированным ожирением III степени, до получения изолированной андроген-заместительной терапии ИМТ, ОТ, концентрации холестерина, ЛПНП были высокими, тогда как уровень ЛПВП был низким.

После получения терапии отмечено некоторое снижение, тогда как после получения комплексной терапия была тенденция к нормализации этих показателей.

Таким образом, первичный мужской гипогонадизм отличается

полиэтиологичностью и зависит от возрастного аспекта, от факторов риска развития, от степени и продолжительности андрогенной недостаточности и от коморбидного статуса. Основные клинические проявления мужского гипогонадизма сопровождаются нарушениями в мочеполовой, вегетососудистой, психоэмоциональной, соматической и эндокринной сферах.

По литературным данным, размеры пениса, мошонки и гонад прежде всего зависят от конституциональных особенностей: роста, веса индивидуума и наличия абдоминального ожирения. Нормальный размер яичек составляет 3 см в ширину и 4-6 см в длину. Оптимальный объем не превышает 20 см<sup>3</sup>.

При эходопплерографии сосудов пениса у пациентов с мужским гипогонадизмом выявлено снижение пиковой систолической скорости кровотока – 3,97 см/с. Индекс периферического сопротивления – 0,77.

Эхографически у всех пациентов с первичным гипогонадизмом до получения соответствующей терапии обнаружено уменьшение размеров гонад, как в длину (2,5±0,5 против здоровой группы - 4,0±0,5 см), так и в ширину (1,6±0,9 против 2,7±0,3 см); в то же время и у беспородных кроликов в 3-х группах аналогично были уменьшены и длина (1,3±0,02; 1,4±0,03; 1,5±0,02), и ширина яичек (1,0±0,05; 1,9±0,02; 1,8±0,02) по сравнению со здоровыми кроликами (2,5±0,03; 2,0±0,03).

Исследование кровотока гонад и простаты показало снижение линейной (PSV) и средней (Vm) скорости кровотока более значительно у пациентов и беспородных кроликов до лечения, и после проведенной изолированной андроген-заместительной терапии было обнаружено некоторое увеличение, и после комплексной терапии была тенденция к восстановлению кровотока по сравнению с группой контроля, тогда как после комплексной (ММСК и андроген-заместительной фитотерапии) у экспериментальных кроликов отмечено полное восстановление кровотока гонад.

Таким образом, у пациентов с первичным гипогонадизмом уменьшена как длина, так и ширина гонад и пениса, снижена скорость кровотока в предстательной железе и в гонадах. Комплексная (ММСК и андроген-заместительной фитотерапии) терапия является высокоэффективной терапией для восстановления как размеров, так и кровотока гонад и простаты.

У пациентов с мужским гипогонадизмом до получения изолированной АЗТ семенная жидкость отсутствовала и определить показатели спермограммы было невозможно, тогда как после 3-х месяцев получения изолированной АЗТ подвижность сперматозоидов увеличилась в 2 раза, после 6 месяцев в 3 раза, тогда как после 3-х месяцев получения КТ подвижность увеличилась в 3 раза, спустя 6 месяцев в 4 раза.

Морфология, жизнеспособность и объём сперматозоидов после 6 месяцев получения КТ восстановились гораздо больше по отношению к лицам, получившим АЗТ.

Таким образом, комплексная терапия по отношению к изолированной медикаментозной терапии более эффективна для восстановления показателей спермограммы.

Среди наших пациентов средний уровень общего тестостерона среди групп с приобретенным гипогонадизмом в возрасте от 53 до 63 лет составил  $7,7 \pm 0,3$  нмоль/л и был значительно ниже, чем в группе мужчин в возрасте от 42 до 52 лет –  $10,5 \pm 0,5$  нмоль/л и против здоровых лиц ( $23,9 \pm 7,6$  нмоль/л). Установлен повышенный уровень ФСГ в возрасте от 53 до 63 более значительно ( $17,9 \pm 1,7$  и  $13,9 \pm 1,5$  против  $10,0 \pm 1,0$  мМЕмл), ЛГ ( $13,0 \pm 3,0$  и  $10,7 \pm 1,3$  против  $5,7 \pm 3,0$  мМЕ/мл) и пролактина ( $17,0 \pm 0,3$  и  $11,0 \pm 0,7$  против  $7,0 \pm 0,3$  нг/мл) по отношению к лицам в возрасте от 42 до 52 лет и контрольной группы.

У пациентов с гипогонадизмом до получения терапии общий тестостерон был снижен в 2,2 раза, тогда как после получения изолированной андроген-заместительной терапии увеличился лишь в 1,4 раза, тогда как



после проведенной комплексной терапии была тенденция к восстановлению кровотока по сравнению с группой контроля; уровни ФСГ почти в 2 и 1,4 раза; ЛГ в 2 и 1,8 раза; пролактина в 2,4 и 1,5 раза были увеличены до получения лечения, после проведения андроген-заместительной терапии отмечено некоторое снижение их уровня, тогда как после получения комплексной терапии была лишь тенденция к снижению.

Несмотря на некоторую эффективность изолированной андроген-заместительной терапии при мужском гипогонадизме встречались серьезные кратковременные и длительные осложнения: со стороны органов и систем: одышка (57,0%), подавление сперматогенеза (45,0%), артериальная гипертензия (39,0%), кардиалгия (29,0%), резкое снижение собственного тестостерона (28,0%), токсический гепатит (17,0%), сахарный диабет второго типа (15,0%), онемения в конечностях (11%), ОПН (9,0%), ревматоидный артрит (5,0%), полицитемия (лейкемия) (3,0%).

Таким образом, первичный гипогонадизм у мужчин отличается андроген-дефицитным состоянием, в своё очередь, тестостерон подавляет синтез ЛГ, ФСГ и пролактина. Снижение синтеза тестостерона в виде обратной отрицательной связи вызывает хроническую гиперпродукцию ЛГ, ФСГ и пролактина. Комплексная терапия по сравнению с изолированной терапией оказалась более эффективной.

Поиск эффективных и безвредных способов немедикаментозной терапии является весьма актуальным в области клинической урологии. Более эффективным и безопасным в этом отношении является применение различных фитопрепаратов, оказывающих комплексное воздействие на мужскую репродуктивную функцию.

В последние годы, на современном этапе, применяют инновационные методы лечения фертильности мужского бесплодия с мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (ММСК).

Исследование уровней половых гормонов крови показало: снижение концентрации тестостерона (ТС) по отношению к здоровому кролику,

умеренное увеличение концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ), повышение концентрации фолликулостимулирующего (ФСГ) и пролактина (ПЛ) в отличие от показателей контрольной группы, что свидетельствует о нарушении функции клеток Лейдига и о функциональных нарушениях клеток Сертоли.

Сопоставление клинической эффективности проводимых терапий показало, что у кроликов III группы, получавших комплексное лечение, терапия привела к быстрому и полному восстановлению уровня половых гормонов по отношению к кроликам I и II групп, получавшим только МСК и заместительную терапию тестостероном.

Таким образом, результаты исследования половых гормонов у беспородных кроликов с гипогонадизмом показали развитие тестикулярной недостаточности, сопровождавшейся снижением концентрации тестостерона и повышением гонадотропных гормонов.

Анализ гистологического исследования биопсийного материала паренхимы гонад у беспородных кроликов показал некробиотические и очаговые изменения в сертолиевых клетках и в стенках извитых семенных канальцев, кариопикноз и кариолизис сертолиевых клеток, десквамированные клетки сперматогонии и сперматитов с некробиозами, атрофию извитых семенных канальцев.

Комплексная проведённая терапия (ММСК и природная андроген-заместительная терапия) оказалась высокоэффективной в восстановлении поведенческого характера, кровотока и размеров гонад и пениса, нарушенного сперматогенеза и гистоморфологических изменений в паренхиме гонад с мужским гипогонадизмом у беспородных кроликов.

## Заключение

### Основные научные результаты диссертации

1. Выявлены форма и факторы риска развития первичного мужского гипогонадизма (МГ): в большинстве случаев встречалась приобретенная форма (71 чел.; 97,2%) по отношению с врожденной (2 чел. 2,8%). Факторами высокого риска развития приобретенных форм гипогонадизма явились: ожирение II-III степени (33 чел.; 46,4%), сахарный диабет (25 чел.; 35,2%), крипторхизм (9 чел.; 12,6%), варикоцеле (5 чел.; 7,0%) и эпидемический паротит (1 чел.; 1,4%). Обнаружены устойчивые нарушения поведенческого характера и фертильной функции, изменение эмоционального и двигательного поведения в виде пассивности, растерянности, отсутствия полового возбуждения у всех сравниваемых групп.
2. Установлен андроген-дефицитный, портрет, как у всех мужчин, так и беспородных кроликов: уменьшение размеров гонад у всех, эректильная дисфункция, микропенис (99,0%), дизурия (45,0%), инертность (67,0%), тогда как только у мужчин: абдоминальное ожирение (99,0%), тонкий высокий и пискливый голос (37,0%), оволосение по женскому типу (93,0%), наличие недоразвитой гортани (77,0%), гинекомастия. Снижение концентрации тестостерона в виде обратной негативной связи вызывает хроническую гиперпродукцию гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ и пролактина) и тяжелые нарушения сперматогенеза в виде азооспермии и олигозооспермии.
3. Обнаружены угнетение показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета у экспериментальной модели, уменьшение кровотока и размеров гонад, и пениса, как в длину, так и в ширину у всех пациентов с первичным МГ и у беспородных кроликов до получения комплексной терапии по отношению к контрольной группе.
4. Выявлены эффективность тестостерона в росте и развитии мужских половых органов, в созревании предстательной железы, пениса и гонад, в утолщение голосовых связок и укрепление мышц, а также серьезные

кратковременные и длительные осложнения тестостерона у пациентов с МГ: одышка (57,0%), подавление сперматогенеза (45,0%), артериальная гипертензия (39,0%), кардиалгия (29,0%), резкое снижение собственного тестостерона (28,0%), токсический гепатит (17,0%), сахарный диабет (15,0%), ОПН (9,0%), полицитемия (3,0%).

5. Гистоморфологические изменения в паренхиме гонад у беспородных кроликов отличались появлением в стенках извитых семенных канальцев дистрофических изменений, единичных кариопикнотических сертолиевых клеток, с местами десквамированных клеток сперматогонии и спермацитов с местами не вполне законченными микроочагами сперматогенеза.
6. Использование безопасной, эффективной экологически чистой флоры Таджикистана (соки, напитки растений в лечебном питании) на фоне АЗТ у пациентов и экспериментальных кроликов с первичным МГ, оказывает комплексное воздействие в восстановление поведенческого характера, эректильной функции гонад, гормонального фона, кровотока и размеров половых гормонов, нарушенного сперматогенеза и гистоморфологических изменений в паренхиме гонад с МГ у беспородных кроликов. Комплексная терапия уменьшает дозу и кратность АЗТ и сводит к минимуму нежелательные кратковременные и продолжительные их осложнения у пациентов с первичным мужским гипогонадизмом и у экспериментальной модели.

### **Практические рекомендации**

1. Для раннего выявления тестикулярной недостаточности необходимо уделять внимание андроген-дефицитному портрету первичного МГ и своевременно оценить состояние половых гормонов.
2. АЗТ необходимо провести только при органическом поражении гонад с учётом показаний и противопоказаний, при функциональном гипогонадизме необходимо широкое использование фито-андроген-

заместительной терапии с физическими упражнениями, улучшающими кровоток в тазовом дне, тестостерон-повышающее лечебное питание, психотерапевтические мероприятия, снижающие уровень психоэмоционального стресса, что является высокоэффективным.

3. Использование ММСК и фито-андроген-заместительной терапии не должно рассматриваться как самостоятельный и единственный метод лечения при мужском гипогонадизме. В подобных случаях необходимо учитывать индивидуальные особенности пациентов, показания и противопоказания применяемых препаратов.

**Список литературы**

- [1] Абу Али ибн Сина (Авиценна). Сочинения. Т. 14. Канон врачебной науки / Абу Али ибн Сина. - Книга третья, часть вторая. - Душанбе: Дониш. - 2015 – 1000. - С. 21.
- [2] Абу Али ибн Сина (Авиценна). Канон врачебной науки. Книга первая. Душанбе, РТ: Дониш. - 2010. - 476 с.
- [3] Аметов А.С. Влияние снижения массы тела на эректильную функцию и качество жизни у мужчин с ожирением / А.С. Аметов, Е.В. Доскина, М.В. Стельмах// Медико-социальная экспертиза и реабилитация. - 2014. - №4 (17). - С. 49-52.
- [4] Аметов А.С. Эректильная дисфункция и ожирение / А.С. Аметов, М.В. Стельмах// Терапевтический архив. - 2013. - № 10. - С. 88-93.
- [5] Андрология. Клинические рекомендации. Под ред. П.А. Щеплева. М., АБВпресс, 2012. 156 с.
- [6] Аметов А.С. Влияние снижения массы тела на эректильную функцию и качество жизни у мужчин с ожирением/ А.С. Аметов, Е.В. Доскина, М.В. Стельмах// Медико-социальная экспертиза и реабилитация. - 2014. - №4 (17). - С. 49-52.
- [7] Аметов А.С. Эректильная дисфункция и ожирение / А.С. Аметов, М.В. Стельмах// Терапевтический архив. - 2013. - № 10. - С. 88-93.
- [8] Баранина для мужчин – полезные свойства. /[Электронный ресурс] <https://flintman.ru/baranina-dlya-muzhchin> (дата обращения: 27.03.2020).
- [9] Витязева И.И. Влияние нарушений жирового обмена на фертильность мужчин репродуктивного возраста и эффективность программ ЭКО/ И.И. Витязева, М.В. Алташина, Е.А. Трошина // Проблемы эндокринологии. - 2014. - Т. 60. - № 5. - С. 34-42.
- [10] Васипов В.В. Грецкий орех (*Juglans Regia L.*) - перспективный источник биологически активных веществ - Пища. Экология. Качество - Труды XIII

международной научно-практической конференции. отв. за вып.: О.К. Мотовилов, Н.И. Пыжикова и др., 2016, 223-228.

[11] Гаврелюк Б. К. Влияние корня женьшеня на некоторые виды патогенных микробов. / Б.К Гаврелюк. // Материалы к изучению женьшеня и лимонника / АН СССР. 1960. - Вып. 4. - С.209-212.

[12] Гукетлова О.М. Определение основных показателей качества масла черного тмина / О.М. Гукетлова, С.П. Лукашук // Успехи современного естествознания. - 2014. - №8. - С.17-18.

[13] Глыбочко П.В. Урология: учебник. 3е изд, перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 51.

[14] Гипогонадизм и мужское бесплодие у больных косой паховой грыжей после перенесенной герниопластики [Текст] / И.С. Собенников [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. - 2012.- №4.- С.62-65.

[15] Гржибовский А.М. Экспериментальное исследование в здравоохранении. Методология научных исследований /А.М. Гржиновский, С.В. Иванов, М.А.Горбатова //Наука и Здравоохранение. – 2015. - №6. –С. 5-17.

[16] Гудков Р.А. Причины и факторы риска сочетанной патологии у детей / Р.А. Гудков, О.Е. Коновалов // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2016 (2). – С. 144-52.

[17] Грецкий С.В. Разработка и исследование комбинированного лекарственного препарата для повышения работоспособности на основе родиолы розовой / дисс. канд.фарм.наук. – Москва. -2018. 160с.

[18] Дедов И.И. Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин. Проект / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Р.В. Роживанов // Проблемы Эндокринологии. - 2015. - Т. 61. - №5. - С. 60-71.

[19] Дедов И.И. Диагностика и лечение гипогонадизма у детей и подростков/ И.И. Дедов, В.А. Петеркова //Федеральные клинические рекомендации

- (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. -М.: Практика, 2014. - С. 253- 277. 9.
- [20] Дедов И.И. Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков/ И.И. Дедов, Петеркова В.А.// в кн.: Федеральные клинические рекомендации 110 (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. -М.: Практика, 2014. - С. 253- 277.
- [21] Дыгай А. М. Клеточная терапия: новые подходы / А.М. Дыгай, Г.Н. Зюзьков // Наука в России–Москва: Изд-во «Наука. – 2009. – Т. 169. – № 1. – С. 4-8
- [22] Елисеева Л.Г. Сравнительная эффективность использования натуральных антиоксидантов линейки Нова Сол для снижения скорости перекисного окисления липидов в ядрах грецких орехов при хранении / Л.Г. Елисеева, О.В. Юрина, Е.Л. Пехташева // Матер. науч.-практ. конф. «Потреб. рынок: качество и безопасность товаров и услуг». – ФГБОУ ВО «ОрелГУЭТ», 23-24 ноября 2017 г. – Орел. 2017. – С. 131-136.
- [23] Жиборев, Б.Н. Полиморфизм гипогонадизма у больных врожденной паховой грыжей [Текст] / Б.Н. Жиборев, И.С. Собенников // Мужское здоровье: материалы 7-й Всерос. конф.- Ростов н/Д. - 2011.- С.249-250.
- [24] Жукова Н.С. Возможности использования стволовых клеток для лечения больных с ишемической болезнью сердца. Мононуклеарная фракция клеток костного мозга. / Н.С. Жукова, И.И. Староверов //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. -10(5). – С. 99-105.
- [25] Иванова, Л.А. Лечение больных с дисплазией соединительной ткани сердца и гипогонадизмом / Л.А. Иванова, И.В. Король // Сборник материалов IX научно-практической Международной конференции «Эндокринная патология в вековом аспекте». – Украина, Харьков. – 2011. – С. 37–39.
- [26] Ивашкин В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома /В.Т. Ивашкин, О.М Друпкина, О.Н. Корнеева М.: МИА. - 2011. - 220 с.



- [27] Изменение параметров эякулята и структуры сперматозоидов у мужчин с избыточной массой тела/ И. И. Витязева, М. В. Алташина, О. Ю. Разина и др.// Проблемы репродукции. - 2016. - Т.22. - №6. - С. 132-139. 16.
- [28] Инхлей Дж. Подростковое ожирение и связанное с ним поведение: тенденции и социальные неравенства в Европейском регионе ВОЗ, 2002–2014 годы.: Пер. с англ., 2017. -90 с
- [29] Камалов А.А. Использование нового биоматериала на основе продуктов секреции мезенхимальных стволовых клеток человека и коллагена для восстановления сперматогенеза на модели экспериментального крипторхизма /А.А. Камалов, В.И. Кирпатовский, Д.А. Охоботов // Технологии живых систем. – 2017. - 14 (1): 4–17.
- [30] Койилова М.Дж. Фасоль как лечебное средство / М.Дж Койилова. //Биология и интегративная медицина. -2017. – С. 33-43.
- [31] Кирпатовский В.И. Восстановление нарушенного сперматогенеза после интратестикулярной трансплантации ткани неонатального яичка / В.И. Кирпатовский, Г.Ю. Кудрявцев, Л.В. Кудрявцева // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – 4. – С. 15–21.
- [32] Локтионова А.С. Этиопатогенетические аспекты центрального (гипогонадотропного) женского гипогонадизма /А.С. Локтионова, И.А. Иловайская //Медицинский вестник Юга России. – 2019. - 10(4). - 15-27.
- [33] Макаренкова О.Г., Шевякова Л.В., Бессонов В.В. Природные микроэлементы орехов - неотъемлемая часть здорового питания -Вопросы питания. - 2016. - 85. - С. 202 -207.
- [34] Мельниченко Г.А. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. / Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова, Р.В. Роживанов и др. //Сахарный диабет. – 2017. - 20(2). – Р. 151-160.
- [35] Мишарина Т.А.. Оценка антирадикальных свойств компонентов корня имбиря / Т.А.Мишарина // Химия растительного сырья. 2013. №1. С. 183-189.

- [36] Основы научных исследований: учеб. пособие / Ф. В. Гречников, В. Р. Каргин. – Самара : Изд-во СГАУ, 2015. – 111 с.
- [37] Охоботов Д. А. Влияние культур, обогащенных стволовыми клетками, на сперматогенез при экспериментальном двухстороннем крипторхизме /дисс. канд. мед. наук. -2008. 263с.
- [38] Оливковое масло. [Электронный ресурс] UkrainianWall.com. / // [www.railis.ru/content\\_ru/researches](http://www.railis.ru/content_ru/researches) /(дата обращения: 27.03.2020).
- [39] Омега – 3 повышает потенцию [Электронный ресурс] / <https://vladtime.ru/zdorov/724240> /(дата обращения: 27.03.2020).
- [40] Отчет о проведении клинического исследования эффективности и безопасности препарата «Райлис» у пациентов с диагнозом «эректильная дисфункция» средней и легкой степени выраженности [Электронный ресурс] / // [www.railis.ru/content\\_ru/researches](http://www.railis.ru/content_ru/researches) /(дата обращения: 27.03.2020).
- [41] Пахомова, А.В. Циркулирующие в крови перициты и гладкомышечные клетки как маркеры нарушения ангиогенеза при сочетании метаболических нарушений и эмфиземы лёгких / А.В. Пахомова, О.В. Першина и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т.168, № 9. – С. 301-307.
- [42] Печерский А.В. Применение клеточных технологий для восстановления продукции тестостерона у мужчин старше 40 лет / А.В. Печерский, В.И. Печерский, А.Б. Смолянинов и др. //Материалы конгресса по регенеративной медицине. – 2015. – С. 137.
- [43] Пушкарь А.И. Основы научных исследований и организация научно-исследовательской деятельности /А.И. Пушкарь, Л.В. Потрашкова. - Учебное пособие.- 2009. – 306с.
- [44] Растительные масла. Состав и перспективы использования масла семян тыквы *Cucurbita Pepo* в терапии (обзор) / Р.А. Пегова [и др.] // Мед. альманах. -2014. - №2(32). - С.127-134.
- [45] Рубина, Е.А. Физиология питания [Текст]: учебник для студ. учреждений высш. проф. Образования / Е.А. Рубина. - М.: Издательский

центр «Академия», 2014. - 208 с.

[46] Рудь Н. К. Разработка технологии лекарственных средств из семян чернушки посевной (чёрный тмин) и нормирование их качества /автореф. канд. мед.наук. – 2017. С.160.

[47] Сериккызы М.С., Кызыр К. Изучение пищевых и химических составов бобовых продуктов: горох, фасоль, соя - Инновации в науке 2016, 7, 110-114.

[48] Скворцова Ю.В. Поздние неинфекционные поражения легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Ю.В. Скворцова, А.Е. Руднева, В.М. Делягин и т.д. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2017. - Том 1. – С. 50-57. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. - Том 1. – С. 50-57.

[49] Скворцова Ю.В. Нарушение минерализации костей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: одно-центровое когортное исследование / Ю.В. Скворцова, Д.Н. Балашов, Е.В. Скоробогатова и др. // Педиатрическая фармакология. – 2017. - Том 14, №6. - С. 459-468.

[50] Скурихин, Е.Г. Реакция стволовых и прогениторных клеток на ишемию семенников / Е.Г. Скурихин, А.В. Пахомова, Н.Н. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т.161, № 4. – С. 513-518.  
(в переводной версии журнала:

[51] Скурихин, Е.Г. Роль тканеспецифичных стволовых и прогениторных клеток в регенерации поджелудочной железы и тестикулярной ткани при диабетических нарушениях / Е.Г. Скурихин, А.В. Пахомова и др.// Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2016. – № 3. – С. 180-187.

[52] Скурихин, Е.Г. Оценка регенераторного потенциала стволовых и прогениторных клеток ишемизированных семенников мышей линии C57BL/6 в культуре и на модели угнетения сперматогенеза бусульфаном / Е.Г. Скурихин, А.В. Пахомова, О.В. Першина, Л.А. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т.162, № 9. – С.388-395.

[53] Смолина Т.П. Иммуностимулирующее действие полисахаридов,

выделенных из корней и культуры клеток женьшеня. - Автореф.к.б.н. - Владивосток, 1994. 20с.

[54] Сок граната - натуральная «виагра» для мужчин [Электронный ресурс] // [www.sciencenews.org](http://www.sciencenews.org) URL: дата обращения: 27.01.2020).

[55] Ученые успешно превратили стволовые клетки в заготовки сперматозоидов [Электронный ресурс] // [www.sciencenews.org](http://www.sciencenews.org) URL: дата обращения: 27.01.2020).

[56] Ученые впервые вырастили "химерную" почку мыши в теле крысы // [Электронный ресурс] // [www.sciencenews.org](http://www.sciencenews.org) URL: дата обращения: 23.01.2023).

[57] Чернявский А.М. Результаты интрамиокардиального введения мононуклиарной фракции аутологичных клеток костного мозга пациентам с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью / А.М.Чернявский, Е.Н. Кливер, Е.А. Покушалов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2013. –том XV. - №3. – С. 83091.

[58] Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко, 2011; 637–639.

[59] Щекотуров И.О. Комплексная лучевая диагностика на до- и послеоперационном этапах у пациентов с реконструкцией урогенитальной области с использованием метода микрохирургической ауто трансплантации комплексов тканей. // REJR (Scopus). – 2018. - 8(3). - С. 205- 212.

[60] Щеплев ПА. Андрология. Клинические рекомендации. 2-е издание, дополненное и переработанное. М.: ИД «Медпрактика — М». - 2012. - С. 104-105.

[61] Шумский В. Б. Экзистенциальная психология и психотерапия. Учебное пособие для бакалавриата и магистратуры. — М.: Юрайт. - 2019. - 156 с.

[62] Abderrahim L.A. Abderrahim. Assessment of the antimicrobial and antioxidant activities of *Ziziphus lotus* and *Peganum harmala* Iran // J. Sci. Technol. Trans. A-Science. – 2019. - 43 (2). - pp. 409-414

[63] Akbaribazm M. Female infertility and herbal medicine: an overview of

**the new findings** //Food Sci. Nutr. – 2021. - 9 (10). - pp. 5869-5882

[64] Ahreum Kwon. Congenital hypogonadotropic hypogonadism: from clinical characteristics to genetic aspects //Precision and Future Medicine. – 2021. - 5(3). 97-105.

[65] Alberto Ferlin. Sperm Count and Hypogonadism as Markers of General Male Health // Eur Urol Focus. – 2021. - 7(1). -205-213.

[66] Alexandra Novais Araújo. Male hypogonadism – when two endocrine causes merge in the same patient // *Endocrine Abstracts*. -2018. - V. **56**. - P. 810.

[67] Al-Sharefi A., A. Mohammed. Androgens and Anemia: Current Trends and Future Prospects,” Front // *Endocrinol (Lausanne)*. – 2019. - .vol. 10.

[68] Alexander G. C. Cardiovascular risks of exogenous testosterone use among men: a systematic review and meta-analysis //*Am. J. Med.* – 2017. – 130. - 293–305.

[69] Amir Shahreza Patel. Testosterone Is a Contraceptive and Should Not Be Used in Men Who Desire Fertility //*World J Mens Health*. 2019 Jan; 37(1): 45–54.

[70] Angel Elenkov. Testosterone deficiency and metabolic disturbances in men who fathered a child by use of donated spermatozoa /Angel Elenkov, Peter Zarén, Bianca Sundell // *Scientific Reports*. - 2022. - V. 12, №14458.

[71] Andrea Salonia. Paediatric and adult-onset male hypogonadism / Andrea Salonia, Giulia Rastrelli, Geoffrey Hackett // *Nat Rev Dis Primers*. – 2019. – 30. 5(1).

[72] Achua J.K. Leydig stem cells and future therapies for hypogonadism /J.K.Achua, F.S. Frech, R.Ramasamy // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. – 2020. - 27(6). - 419-423.

[73] Baillargeon J. et al. Risk of venous thromboembolism in men receiving testosterone therapy / J. Baillargeon, R.J. Urban, A. Morgentaler //*Mayo Clin. Proc*. – 2015. - 90(8). –P. 1038-1045.

[74] Baillargeon J. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy / J. Baillargeon, R.J. Urban, Y..F Kuo et al. //*Ann Pharmacother*. - 2014. - 48(9). - P. 1138-1144.

[75] Baillargeon J. Risk of venous thromboembolism in men receiving testosterone

therapy / J. Baillargeon, R.J. Urban, A. Morgentaler et al. // *Mayo Clin Proc.* – 2015. - 90(8). – P. 1038-1045.

[76] Baris Gencer. Cardiovascular risk and testosterone – from subclinical atherosclerosis to lipoprotein function to heart failure / Baris Gencer, Marco Bonomi, Maria Pia Adorni // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* - 2021. - V. 22. - P. 257–274.

[77] Berg van den H. Parental desire and acceptability of spermatogonial stem cell cryopreservation in boys with cancer/ H. Berg van den , S. Repping, F. Veen van der // *Hum Reprod.* – 2017. - 22 (2). – P. 594–597.

[78] Bertolini G. Highly tumorigenic lung cancer CD133+ cells display stem-like features and are spared by cisplatin treatment / G. Bertolini, L. Roz P. Perego // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* : journal. - 2009. - Vol. 106. - 38. - P. 16281—16286.

[79] Berger D, Plasma total testosterone and risk of incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Maturitas.* – 2019. - 125:5–10.

[80] Bhasin S. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. Bhasin, G.R. Cunningham, F.J Hayes et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – P. 95. – P. 2536-59.

[81] Bhasin S. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. -**103**. - 1715–1744.

[82] Bhasin S. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* – 2018. – 01. - 103(5). -1715-1744.

[83] Bhasin S. Testosterone treatment of depressive disorders in men: too much smoke, not enough high-quality evidence // *JAMA Psychiatry.* – 2019. -76(1). -9–10.

[84] Budoff, M. J. et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. // *JAMA.* – 2017. – **317**. - 708–716.

- [85] Complete Meiosis from Embryonic Stem Cell-Derived Germ Cells In Vitro (2016).
- [86] Corona G. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males / Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, et al. // *Andrology*. – 2020. - 8. - 970–87.
- [87] Chen P. Stem Leydig Cells in the Adult Testis: Characterization, Regulation and Potential Applications / Chen P, Zirkin BR, Chen H. // *Endocr Rev*. – 2020. - V. 1.41(1). - 22-32.
- [89] Chen J.F. “Androgens and Androgen Receptor Actions on Bone Health and Disease: From Androgen Deficiency to Androgen Therapy // *Cells*. – 2019. vol. 8. - № 11. - p. 1318.
- [90] Clavijo R.I. Update on male reproductive endocrinology. *Trans. Androl. Urol.* – 2018. - V. 7. – P. 367–372.
- [91] Corona G. Testosterone and cardiovascular risk: meta-analysis of interventional studies // *J. Sex. Med.* – 2018. -**15**. - 820–838.
- [92] Corona G. “Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies // *Journal of Sexual Medicine* – 2018. - vol. 15, № 9. - pp. 1260–1271.
- [93] Cunningham G.R. Why is androgen replacement in males controversial / G.R. Cunningham, S.M.Toma // *J. Clin Endocrinol Metab.* -2011. – 96. - P. 38-52.
- [94] Dhindsa S. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes / S. Dhindsa, H. Ghanim, M. Batra et al. // *Diabetes Care*. - 2016; 39(1). – P. 82-91.
- [95] European Association of Urology. <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/>. Arnhem (the Netherlands): EAU Guidelines Office, 2020. [[Google Scholar](#)].
- [96] Evelyn Apiriboh Yeiya. Awareness of Reproductive Health Risks, Sex Hormone Levels and Sperm Indices among Farmers Exposed to Pesticides in

- Akungba Akoko, Nigeria // *J. Environ Health Sci.* – 2022. - 48(4). - 244-253
- [97] Fui NTM. Effect of testosterone treatment on bone microarchitecture and bone mineral density in men: a two-year RCT / NTM Fui , R.Hoermann , K. Bracken // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* - 2021. – 209-215.
- [98] Gagliano-Juca. Effects of testosterone replacement on electrocardiographic parameters in men: findings from two randomized trials // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2017. -102. - 1478–1485.
- [99] Gagliano-Juca T. Metabolic changes in androgen-deprived nondiabetic men with prostate cancer are not mediated by cytokines or  $\alpha$ 2 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. - **103**. - 3900–3908 .
- [100] Gagliano□Juca T. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk // *Nat Rev Cardiol.* – 2019. – 16. -555–574.
- [101] Gianatti E.J. Testosterone Deficiency in Men With Type 2 Diabetes: Pathophysiology and Treatment. *Diabetes Med* . -2020. - 37(2). -174–86.
- [102] Handelsman D.J. Circulating testosterone: the hormonal basis of sex differences in athletic performance // *Endocr Rev.* – 2018. – 39. -803–829.
- Hassan, R.F. Taher Role of ashwagandha methanolic extract in the regulation of thyroid profile in hypothyroidism modeled rats // *Mol. Biol. Rep.* – 2-19. - 46 (4). - pp. 3637-3649
- [103] Hye Won Lee. Ginseng for Improving Semen Quality Parameters: A Systematic Review // *World J Mens Health.* – 2020. - 38(3). - 377–384.
- [104] Huang, I. Risk factors for hypogonadism in young men with erectile dysfunction // *Journal of the Chinese Medical Association.* – 2019.- 82(6). - P. 477-481.
- [105] Exploiting tumor-intrinsic signals to induce mesenchymal stem cell-mediated suicide gene therapy to fight malignant glioma[Электронный ресурс]/ M. Li ^t al.]// *Stem Cell Res. Ther.* - 2019. - 10:88. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/30867058/> (дата обращения: 27.01.2020).
- [106] Jacques Young. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic



Hypogonadism / Jacques Young, Cheng Xu, Georgios E Papadakis // *Endocrine Reviews*. – 2019. - V. 40. - Issue 2. – P. 669–710.

[107] Jordan Cohen. Low Testosterone in Adolescents & Young Adults // Published online. -2020. Jan 10. doi: [10.3389/fendo.2019.00916](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00916)

[108] Kang W.H. Gaps in the management of diabetes in Asia: A need for improved awareness and strategies in men's sexual health / Mohamad Sithik MN, Khoo JK, Ooi YG, Lim QH. // *J Diabetes Investig*. – 2022. - 13(12). -1945-1957.

[109] Karmazyn M, Gan XT. Ginseng for the treatment of diabetes and diabetes-related cardiovascular complications: a discussion of the evidence. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. - 2019. -97(4). - 265-276.

[110] Kim JH. Pharmacological and medical applications of Panax ginseng and ginsenosides: a review for use in cardiovascular diseases. *Journal of Ginseng Research*. - 2018. -42(3). -264–269.

[111] Kristian Leisegang. Alternative medicine and herbal remedies in the treatment of erectile dysfunction: A systematic review // *Arab J Urol*. – 2021. - 19(3). - 323–339.

[112] Lo E.M. Alternatives to testosterone therapy: a review // *Sex Med Rev*. – 2018. -6. -106–113.

[113] Lu Li. Advances in stem cell research for the treatment of primary hypogonadism / Lu Li, Vassilios Papadopoulos. // *Nat Rev Urol* . – 2021. – V. 18(8). - 487-507.

[114] Medhavi Sharma. Azoospermia / Medhavi Sharma; Stephen W. Leslie // Last Update. - 2022.

[115] Michael Kirby. Testosterone and the Heart / Michael Kirby, Geoffrey Hackett // *Eur Cardiol*. – 2019. - 14(2). - 103–110.

[116] Mohler E. The effect of testosterone on cardiovascular biomarkers in the testosterone trials / E. Mohle, S.S. Ellenberg, C.E Lewis et al. // *J Clin Endocrinol Metab*.- 2018. – 103. - 681–8.

- [117] Mohammad Reza Khazdair. Neuroprotective potency of some spice herbs, a literature review //Journal of Traditional and Complementary Medicine. -2019. – V. 9. Issue 2. – 2019. – P. 98-105.
- [118] Mulhall J. P. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline // J Urol. – 2018. - 200. - 423–432.
- [119] Nassan, W.A. The modulatory impacts of *Glycyrrhiza glabra* extract against methotrexate-induced testicular dysfunction and oxidative stress //Toxicol. Res.- 2021.10 (4). - pp. 677-686
- [120] Nataliya B. The Prevalence of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged Men and Cardiovascular Risk Factors //Published Online: - 2021. - <https://doi.org/>.
- [121] Nesma E. Abdelaal Cellular Therapy via Spermatogonial Stem Cells for Treating Impaired Spermatogenesis, Non-Obstructive Azoospermia / Nesma E. Abdelaal, Bereket Molla Tanga //Cells\_ – 2021. - 10(7). 1779.
- [122] Niknam A. The effects of different physiologic concentrations of prolactin in association with reproductive hormones on the incidence of type 2 diabetes mellitus in men: Tehran Lipid and Glucose Study // Endocr Disord. – 2022. - 5;22(1). -302.
- [123] Nethander M. Evidence of a causal effect of estradiol on fracture risk in men. *J Clin Endocrinol Metab.* – 2019. -104(2). -433–442.
- [124] Nieschlag E. Late-onset hypogonadism: a concept comes of age. *Andrology.* -2019.
- [125] Nikolai Jaschke. Late-onset hypogonadism: clinical evidence, biological aspects and evolutionary considerations //Ageing Res Rev. – 2021. – 67. - 101301.
- [126] Oluboyo A.O. Relationship between serum levels of testosterone, zinc and selenium in infertile males attending fertility clinic in Nnewi, south east Nigeria / A.O., Oluboyo, R.U. Adijeh, C.C. Onyenekwe //Afr J Med. Med. - P. – 2012. – 4 – P. 51-4.
- [127] Qian Liu, Xiangchi Peng, Yiqun Gu. Associations between smoking, sex hormone levels and late-onset hypogonadism in men differ depending on age /Qian Liu, Xiangchi Peng, Yiqun Gu //Aging (Albany NY. – 2021. - V.1. 13(4). - 5226-

5237.

[128] Patel A.S. Testosterone is a contraceptive and should not be used in men who desire fertility // *World J. Mens Health.* – 2019. – 37. - 45–54.

[129] Ponce O.J. The efficacy and adverse events of testosterone replacement therapy in hypogonadal men: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* – 2018. - 17.

[130] Rosenberg, M. A. Serum androgens and risk of atrial fibrillation in older men: the Cardiovascular Health Study // *Clin. Cardiol.* - . 2018- **41.** -830–836.

[131] Ponce O.J. The efficacy and adverse events of testosterone replacement therapy in hypogonadal men: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2028. – 178-185.

[132] Rubinow K. B. Sex steroids mediate discrete effects on HDL cholesterol efflux capacity and particle concentration in healthy men // *J. Clin. Lipidol.* – 2018. – **12.** - 1072–1082.

[133] Saad F. Long-term treatment with testosterone undecanoate injections in men with hypogonadism alleviates erectile dysfunction and reduces risk of major adverse cardiovascular events, prostate cancer, and mortality // *Aging.* - 2020- 81–92.

[134] [Saad](#) F. Effect of testosterone therapy on cardiovascular risk factors, major adverse cardiovascular events and mortality in men with functional hypogonadism and cardiovascular disease in a real-world registry // *European Heart Journal.* - 2020. - V. 41. -2.

[135] Sahlin KB Short-term effect of pharmacologically induced alterations in testosterone levels on common blood biomarkers in a controlled healthy human model // *J.Scand J Clin Lab Invest.* – 2020. - 80(1). -25-31.

[136] Salem J. E. Hypogonadism as a reversible cause of torsades de pointes in men // *Circulation.* – 2018. – 138 - 110–113.

[137] Sammad, A.M. Assessment of the anti-diabetic effect of *Bauhinia variegata* gold nano-extract against streptozotocin induced diabetes

mellitus in rats //J. Appl. Pharmaceut. Sci., 10 (5) (2020), pp. 77-91

[138] Sesti F. Late-onset hypogonadism: reductio ad absurdum of the cardiovascular risk-benefit of testosterone replacement therapy //Andrology. – 2020. – 8. -1614–1627.

[139] Sisay Teka. Hypogonadism and associated risk factors in male patients with type 2 diabetes mellitus attending the diabetic clinic of Tikur Anbessa Specialized Teaching Hospital, Addis Ababa, Ethiopia //Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa. – 2019. -V. 24. №1.

[140] Sizar O. Hypogonadism / O.Sizar, J. Schwartz // Treasure Island (FL). - 2018.

[141] Smith S.J. Examining the effects of calorie restriction on testosterone concentrations in men: a systematic review and meta-analysis //Examining the effects of calorie restriction on testosterone concentrations in men: a systematic review and meta-analysis //Nutr Rev. - 2022 - 8;80(5). -1222-1236. .

[142] Snyder P. J. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone: a controlled clinical trial. // JAMA Intern. Med. – 2017. -177. - 471–479.

[143] Swashti Agarwal. Testosterone versus hCG in Hypogonadotropic Hypogonadism – Comparing Clinical Effects and Evaluating Current Practice // <https://doi.org/> First published online. – 2020.

[144] Swee D.S. Congenital hypogonadotrophic hypogonadism: minipuberty and the case for neonatal diagnosis. *Front Endocrinol.* -2019. – 1097. 10.3389

[145] Tanaka H. Treatment situation of male hypogonadotropic hypogonadism in pediatrics and proposal of testosterone and gonadotropins replacement therapy protocols / N. Sato, T. Hasegawa, Y. Hasegawa // Clin Pediatr Endocrinol. – 2015. – P. 37-39.

[146] Testicular function and bone in young men with severe childhood-onset obesity/ S. Laakso, H. Viljakainen, M. Lipsanen-Nyman et al.// Hormone research in pediatrics. - 2018. - 89(6). - P. 442-449. 136.

[147] Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men / S.

Dhindsa, M.G. Miller, C. L. McWhirter et al.// *Diabetes care*. - 2010. - Vol. 33. - №. 6. - P. 1186-1192. 137.

[148] Testosterone Therapy Improves the First Year Height Velocity in Adolescent Boys with Constitutional Delay of Growth and Puberty/ D. Giri, P. Patil, J. Blair et al.// *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. - 2017. - Vol. 15. - №2.

[149] Tiegs W. Total Motile Sperm Count Trend Over Time: Evaluation of Semen Analyses From 119,972 Men From Subfertile Couples // *Urology*. – 2019. - vol. 132, pp. 109–116.

[150] The effect of aromatase on the reproductive function of obese males / X. Xu, M. Sun, J. Ye et al.// *Hormone and Metabolic Research*. - 2017. - 49 (8). - P. 572-579.

[151] The Role of the Extracellular Matrix and Its Molecular and Cellular Regulators in Cancer Cell Plasticity [Электронный ресурс]/ V. Poltavets [d al.]/*Front. Oncol.* - 2018. - 8:431. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30356678> /(дата обращения: 27.01.2020).

[152] Tajar . Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS) / A. Tajar, I.T. Huhtaniemi, T.W. O’Neill // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2012. - 97:1508-16.

[153] Tumor-Targeted Immunotherapy by Using Primary Adipose-Derived Stem Cells and an Antigen-Specific Protein Vaccine [Электронный ресурс]/ J.H. Lu ^t al.// *Cancers*. - 2018. - 10:446. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30445793> /(дата обращения: 27.01.2020).

[154] Urh K. Molecular mechanisms of syndromic cryptorchidism: data synthesis of 50 studies and visualization of gene-disease network. *Front Endocrinol*. – 2018. – 9. -1–11.

[155] Villanueva C. Pathology or normal variant: what constitutes a delay in puberty? / C. Villanueva, J. Argente// *Hormone research in pediatrics*. - 2014. - 82(4). - P. 213-221.

[156] Wu F.C. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and

- elderly men / F.C. Wu, A. Tajar, J.M. Beynon // *Engl. J. Med.* – 2010. – 363. – P. 123-35.
- [157] Wang C. Recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males / C. Wang, E. Nieschlag, R. Swerdloff // *Int. J. Impot. Res.* – 2009. – 21. – P. 1-8.
- [158] Wang A. Testosterone, sex hormone-binding globulin and risk of cardiovascular events: a report from the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention trial // *Eur J Prev Cardiol.* - 2019. – 26. - 847–854.
- [159] Wittert G. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2021. - 9(1). -32–45.
- [160] Wiwat Rodprasert. Hypogonadism and Cryptorchidism /Wiwat Rodprasert, Helena E. Virtanen, Juho-Antti Mäkelä // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2019. – 10. 906.
- [161] Yamashita S.I. Effects of Sanchi ginseng extract on the sexual function in Japanese men: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Nippon Yakuri to Chiryō [Japanese Pharmacology and Therapeutics.* – 2018. -46(4). -561-580.
- [162] Yeap BB. Testosterone and its metabolites: differential associations with cardiovascular and cerebrovascular events in men // *Asian J Androl.*- 2018. – 20. - 109–114.
- [163] Xiaowei Gu. In Vitro Differentiation of Leydig Cells From hiPSCs: A First Step Towards a Cellular Therapy for Hypogonadism? /Xiaowei Gu, Tony DeFalco // *Endocrinology.* – 2022. V. 163. - I. 1. – P. 221.
- [164] Weaver, B.A. How Taxopracitaxel kills cancer cells [Электронный ресурс]/ B.A. Weaver // *Mol. Biol. Cell.* - 2014. - 25:2677. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25213191> /(дата обращения: 27.01.2020).
- [165] Wilson DM, Kiang TKL, Ensom MHH. Pharmacokinetics, safety, and patient acceptability of subcutaneous versus intramuscular testosterone injection

for gender-affirming therapy: A pilot study. *Am J Health Syst Pharm.* – 2018. 15. - 75(6). -351-358.

[166] Wu J. Synergistic Chemo-Photothermal Therapy of Breast Cancer by Mesenchymal Stem Cell-Encapsulated Yolk-Shell GNR@HPMO-PTX Nanospheres. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2016; 8:17927. doi: 10.1021/acsami.6b05677.(in English).

[167] Zeller. Low testosterone levels are predictive for incident atrial fibrillation and ischaemic stroke in men, but protective in women — results from the FINRISK study. *Eur. //J. Prev. Cardiol.* – 2018. -**25**. - 1133–1139.

[168] Zimmerlin L. Mesenchymal markers on human adipose stem/progenitor cells // First published: 26 November 2012. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22227>

[169] Zimmerlin L. Donnenberg A.D. Mesenchymal stem cell secretome and regenerative therapy after cancer. *Biochimie.* – 2013. – 95. -2235. doi: 10.1016/j.biochi.2013.05.010. (in English).

**Список публикаций соискателя учёной степени****Статьи в рецензируемых журналах:**

[1-А] Мустафакулов С.С. Факторы риска развития, особенности клинического течения и комплексная терапия первичного мужского гипогонадизма / С.С. Мустафакулов //Вестник академии медицинских наук Таджикистана - 2020. №4. - С. 133-137.

[2-А] Мустафакулов С.С. Клиническая оценка эффективности комплексного лечения мужского гипогонадизма (экспериментальная модель) / С.С. Мустафакулов, И.А. Юнусов, Б.Х.Махмудова и др. //Вестник академии медицинских наук Таджикистана. - Душанбе. -2021. - №1.

[3-А] Мустафакулов С.С. Современные аспекты диагностики и лечения мужского гипогонадизма /Дж.А. Шамсиев, С.С.Мустафакулов, //Вестник академии медицинских наук Таджикистана. - Душанбе. -2021. - №1.

[4-А] Мустафакулов С.С. Эффективность и побочные действия андроген-заместительной терапии /С.С. Мустафакулов //Вестник академии медицинских наук Таджикистана. - Душанбе. - 2022. - №1. – С. 93-100.

**Статьи и тезисы в сборниках конференций**

[5-А] Мустафакулов С.С. Оценка эффективности простакора в комплексном лечении хронического простатита в амбулаторной практике / С.С. Мустафакулов //Материалы XV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе. -2020. –С. 53

[6-А] Мустафакулов С.С. Оценка эффективности комплексного лечения первичного мужского гипогонадизма (экспериментальная модель) /С.С. Мустафакулов //Материалы XV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе. -2020. –С. 54.

[7-А] Мустафакулов С.С Факторы риска развития, особенности клинического



течения синдрома гипогонадизма у мужчин /С.С. Мустафакулов, Х.Г., Салимов, А.А Абдурахманов //Материалы XV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе. -2020. –С. 53.

[8-А] Мустафакулов С.С. Оценка эффективности фитопрепаратов в комплексном лечении хронического простатита /С.С. Мустафакулов, Дж.А. Шамсиев,М.М. Касымов // Материалы 68 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан, «Проблемы теории и практики современной медицины». – Душанбе. - 2020. – С.

[9-А] Мустафакулов С.С. Состояние сперматогенеза и гормонального фона при экспериментальном остром орхите у беспородных кроликах /С.С. Мустафакулов, Дж.А. Шамсиев,М.М. Касымов // Материалы 68 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан, «Проблемы теории и практики современной медицины». – Душанбе. - 2020. – С. 100-102.

[10-А] Мустафакулов С.С. Эффективность обогащенных собственных мезенхимальных стволовых клеток при крипторхизме, ассоциированном со гипогонадизмом /С.С. Мустафакулов //Материалы 68 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, «Проблемы теории и практики современной медицины». – Душанбе. - 2020. – С. 100-102.

[11-А] Мустафакулов С.С. Эффективность комплексной терапии, влияющей на состояние иммунологических показателей крови при мужском гипогонадизме и его комплексная терапия /С.С. Мустафакулов И.А. Юнусов, Х.А. Ганиев // Материалы 69 годичной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием,

посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины. – Душанбе. - 2021. – С. 131-132.

[12-А] Мустафакулов С.С. Эффективность и побочные действия андроген-заместительной терапии / С.С. Мустафакулов, Дж.А. Шамсиев, Р.С. Мираков //Материалы 69 годичной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины. – Душанбе. - 2021. – С. 134-135.

[13-А] Мустафакулов С.С. Эффективность комплексной терапии при мужском бесплодии, ассоциированном хроническом простатитом (случай из практики) /С.С. Мустафакулов, М.М. Касымов., Ш.Д. Урунова //Материалы 69 годичной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины. – Душанбе. - 2021. – С. 135-137.

[14-А] Мустафакулов С.С. Оценка эффективности комплексного лечения первичного мужского гипогонадизма (экспериментальная модель) /С.С. Мустафакулов //Материалы XV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе. -2020. –С. 54.

[15-А] Мустафакулов С.С. Факторы риска развития, особенности клинического течения синдрома гипогонадизма у мужчин /С.С. Мустафакулов, Х.Г. Салимов, А.А Абдурахманов //Материалы XV научно-

практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе. -2020. –С. 53.

[16-А] Мустафакулов С.С. Эффективность комплексной терапии, влияющей на состояние иммунологических показателей крови при мужском гипогонадизме, и его комплексная терапия / С.А. Мустафакулов, И.А. Юнусов, Х.А. Ганиев // Материалы 69 годичной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины. – Душанбе. - 2021. – С. 131-132.

[17-А] Мустафакулов С.С. Синдром дефицита андрогенов при первичном мужском гипогонадизме и его комплексная терапия /С.С.Мустафакулов, А.Ш.Сидиков, Х.Г.Салимов //Материалы 69 годичной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины.– Душанбе. - 2021. – С. 133-134.

[18-А] Мустафакулов С.С. Эффективность аутоклеточной терапии при хроническом пиелонефрите, ассоциированном псориазом /С.С. Мустафакулов //Материалы XVI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе. - 2022. –С. 54.