

Оценка изменений параметров спермограммы и показателя ДНК-фрагментации сперматозоидов при приеме биокомплекса Нейродоз у пациентов с преждевременной эякуляцией

М.Н. Коршунов¹, Е.С. Коршунова²

¹Кафедра урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России; Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, Москва, 125284, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Максим Николаевич Коршунов m_korshunov@bk.ru

Введение. Встречаемость преждевременной эякуляции (ПЭ) среди мужчин репродуктивного возраста 24–45 лет составляет 23 % случаев. Основной медикаментозной линией лечения ПЭ являются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Однако данный ряд препаратов обладает гаметотоксическим действием.

Цель работы – оценить эффективность биокомплекса Нейродоз, его влияние на параметры спермограммы и целостность структуры ДНК сперматозоидов у пациентов с ПЭ.

Материалы и методы. Было обследовано 16 пациентов с ПЭ и нормозооспермией в возрасте 26–35 лет. Исследование эякулята и оценку процента фрагментации ДНК сперматозоидов методом Halosperm (Halotech®) выполняли до и после терапии. Продолжительность лечения – 2 мес. Оценка эффективности терапии проводили по длительности полового акта, а также по визуальной аналоговой шкале и анкете диагностики ПЭ.

Результаты. Через 8 нед терапии биокомплексом Нейродоз было отмечено уменьшение объема эякулята с $3,6 \pm 1,1$ до $3,2 \pm 1,1$ мл ($p = 0,312$) и увеличение концентрации сперматозоидов с $(34,2 \pm 9,8) \times 10^6$ до $(35,6 \pm 9,7) \times 10^6$ ($p = 0,688$). Подвижность сперматозоидов (категории а + b) повысилась с $36,6 \pm 4,3$ до $37,2 \pm 4,5$ % ($p = 0,703$), доля морфологически нормальных форм сперматозоидов – с $14,6 \pm 1,4$ до $14,8 \pm 1,1$ % ($p = 0,656$). Фрагментация ДНК сперматозоидов снизилась с $15,6 \pm 2,7$ до $15,4 \pm 2,7$ % ($p = 0,635$). Продолжительность интравагинальной латенции увеличилась с $101,8 \pm 34,4$ (45–150) до $217,3 \pm 28,9$ (190–280) с ($p < 0,001$). Балл по анкете диагностики ПЭ уменьшился с $13,9 \pm 3,0$ (9–20) до $4,4 \pm 1,9$ (0–7) ($p < 0,001$). По данным визуальной аналоговой шкалы симптоматика улучшилась с $7,3 \pm 1,7$ (5–10) балла до $2,6 \pm 1,2$ (0–4) балла ($p < 0,001$).

Заключение. Нейродоз – эффективное и безопасное средство для коррекции ПЭ. С учетом отсутствия отрицательного влияния биокомплекса на сперматогенез у пациентов с нормозооспермией возможно его назначение мужчинам, планирующим зачатие ребенка. Требуется дальнейшие исследования для оценки воздействия препарата на параметры эякулята у субфертильных пациентов.

Ключевые слова: преждевременная эякуляция, Нейродоз, ДНК-фрагментация сперматозоидов, спермограмма, дофамин, серотонин, тирозин, фенилаланин, 5-гидрокситриптофан

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-119-122

Estimation of changes in spermogram and index of sperm DNA fragmentation in patients with premature ejaculation receiving Neurodoz biocomplex

M.N. Korshunov¹, E.S. Korshunova²

¹Department of Urology, Central State Medical Academy, Administrative Department of the President of Russia; Build. 1A, 19 Marshala Timoshenko St, Moscow, 121359, Russia;

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

Background. An incidence of premature ejaculation (PE) in men of reproductive age of 24–45 years is 23 %. The treatment of PE is based on antidepressants from the group of selective serotonin re-uptake inhibitors. However, drugs of this group have gametotoxic action.

Objective. Evaluate the effectiveness of Neurodoz biocomplex, its effect on the parameters of spermogram and sperm DNA integrity in patients with PE.

Materials and methods. The study involved 16 patients with PE and normozoospermia aged from 26 to 35 years. Ejaculate and sperm DNA fragmentation were assessed by Halosperm (Halotech®) method before and after the therapy. Duration of treatment was 2 months. Evaluation of efficacy was based on the duration of sexual intercourse, as well as on the visual analogue scale and the questionnaire data of patients with premature ejaculation.



Results. In 8 weeks there was a decrease in ejaculate volume from 3.6 ± 1.1 down to 3.2 ± 1.1 mL ($p = 0.312$) and an increase in the concentration of sperm (34.2 ± 9.8) $\times 10^6$ up to $(35.6 \pm 9.7) \times 10^6$ ($p = 0.688$). Sperm motility (category a + b) increased from 36.6 ± 4.3 to 37.2 ± 4.5 % ($p = 0.703$), the percentage of morphologically normal forms increased from 14.6 ± 1.4 up to 14.8 ± 1.1 ($p = 0.656$). DNA fragmentation of sperm has decreased from 15.6 ± 2.7 down to 15.4 ± 2.7 % ($p = 0.635$). Duration of intravaginal latency increased from 101.8 ± 34.4 (45–150) up to 217.3 ± 28.9 (190–280) sec ($p < 0.001$). An overall score according to the premature ejaculation questionnaire decreased from 13.9 ± 3.0 (9–20) down to 4.4 ± 1.9 (0–7) ($p < 0.001$). Visual analogue scale symptoms improved from 7.3 ± 1.7 (5–10) to 2.6 ± 1.2 (0–4) ($p < 0.001$).

Conclusion. Neurodoz is an effective and safe agent for PE correction. Giving an absence of negative impact of biocomplex on spermatogenesis in patients with normozoospermia, it is possible to administer it to men who are trying to conceive. Further study is necessary in order to assess an impact of the drug on semen parameters in subfertile patients.

Key words: premature ejaculation, Neurodoz, sperm DNA fragmentation, spermogram, dopamine, serotonin, tyrosine, phenylalanine, 5-hydroxytryptophan

Введение

В 2014 г. Международное общество сексуальной медицины дало новое определение преждевременной эякуляции (ПЭ). Под этим термином подразумевают:

- вид мужской сексуальной дисфункции, характеризующийся постоянным или практически постоянным неконтролируемым семяизвержением до вагинальной пенетрации или в течение 1 мин от начала полового акта (в случаях появления симптомов с момента первого сексуального опыта – первичная ПЭ);
- клинически значимое снижение продолжительности интравагинальной латенции до 3 мин (приобретенная ПЭ);
- неспособность задержать эякуляцию при вагинальной пенетрации, что сопряжено с чувством сексуальной неудовлетворенности у партнеров, беспокойством и разочарованием [1].

H. Porst и соавт. отметили, что встречаемость ПЭ среди мужчин репродуктивного возраста 24–45 лет составляет 23 % случаев [2]. С.Г. McMahon и соавт. подчеркнули, что данный вид сексуального расстройства часто приводит к половой фрустрации и/или уклонению от сексуальной близости [3]. В исследовании F. Lotti и соавт. показали, что у 15,6 % мужчин ускоренное семяизвержение является причиной бесплодия [4].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов основная медикаментозная линия лечения пациентов с ПЭ – антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [5]. Однако в силу возможного гаметотоксического действия данный ряд препаратов имеет ограничения для приема у мужчин, планирующих зачатие ребенка.

Цель работы – оценить клиническую эффективность биоконплекса Нейродоз, его влияние на параметры спермограммы и целостность структуры ДНК сперматозоидов у пациентов с ПЭ.

Материалы и методы

В пилотное исследование были включены 16 пациентов с установленным диагнозом ПЭ и нормозооспермией в возрасте 26–35 лет (средний возраст $30,7 \pm 3,1$ го-

да). Среди них 9 (56 %) мужчин имели детей в браке. Критерием ПЭ считали продолжительность полового акта ≤ 3 мин (по длительности интравагинальной латенции семяизвержения), зарегистрированная самими пациентами с помощью секундомера и приводящая к сексуальной неудовлетворенности мужчины и/или его партнерши. Первичность или вторичность ПЭ не рассматривали в качестве критерия включения/исключения в исследование. В наблюдение не вошли пациенты с хроническим простатитом, симптомами эректильной дисфункции, гипертиреозом и короткой уздечкой полового члена. Исследование эякулята в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (5-е издание, 2010 г.) и оценку процента фрагментации ДНК сперматозоидов методом Halosperm (Halotech®) выполняли до и после терапии биоконплексом Нейродоз. Продолжительность лечения составляла 2 мес. Препарат назначали по 2 капсулы 2 раза в день во время еды. Основными параметрами спермиологического исследования были выбраны: объем эякулята, концентрация и подвижность сперматозоидов (категории a + b), процент морфологически нормальных гамет (критерии Крюгера–Менквельда).

В период наблюдения больным было рекомендовано придерживаться регулярной половой жизни с использованием барьерных методов контрацепции. Оценка эффективности лечения мужчин с ПЭ проводили по времени с момента пенетрации до наступления эякуляции, измеряемому самим пациентом, а также по визуальной аналоговой шкале и анкете диагностики ПЭ (premature ejaculation diagnostic tool, PEDT) [6].

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием компьютерной программы Statistica for Windows. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика показателей эякулята через 8 нед терапии биоконплексом Нейродоз представлена в табл. 1. Объективно в среднем отмечено уменьшение объема эякулята с $3,6 \pm 1,1$ до $3,2 \pm 1,1$ мл ($p = 0,312$) и увеличение концентрации сперматозоидов с $(34,2 \pm 9,8) \times 10^6$

до $(35,6 \pm 9,7) \times 10^6$ ($p = 0,688$). Подвижность сперматозоидов (категории a + b) повысилась с $36,6 \pm 4,3$ до $37,2 \pm 4,5$ % ($p = 0,703$), доля морфологически нормальных форм – с $14,6 \pm 1,4$ до $14,8 \pm 1,1$ % ($p = 0,656$). Фрагментация ДНК сперматозоидов также практически не изменилась и снизилась с $15,6 \pm 2,7$ до $15,4 \pm 2,7$ % ($p = 0,635$). После лечения все пациенты субъективно отметили улучшение качества сексуальной жизни. Так, средняя продолжительность интравагинальной латенции увеличилась с $101,8 \pm 34,4$ (45–150) с до $217,3 \pm 28,9$ (190–280) с ($p < 0,001$). Средний балл по PEDT снизился с $13,9 \pm 3,0$ (9–20) до $4,4 \pm 1,9$ (0–7) ($p < 0,001$). По данным визуальной аналоговой шкалы симптоматика улучшилась с $7,3 \pm 1,7$ (5–10) балла до $2,6 \pm 1,2$ (0–4) балла ($p < 0,001$) (табл. 2). После терапии 1 пациент субъективно периодически регистрировал задержанную эякуляцию.

Таблица 1. Изменения показателей эякулята

Показатель	Значение показателя		Критерий Стьюдента (p)
	до лечения	через 8 нед лечения	
Объем эякулята, мл	$3,6 \pm 1,1$	$3,2 \pm 1,1$	0,312
Концентрация сперматозоидов, $\times 10^6$ /мл	$34,2 \pm 9,8$	$35,6 \pm 9,7$	0,688
Подвижность сперматозоидов (a + b), %	$36,6 \pm 4,3$	$37,2 \pm 4,5$	0,703
Морфологически нормальные формы сперматозоидов, %	$14,6 \pm 1,4$	$14,8 \pm 1,1$	0,656
Процент фрагментации ДНК, %	$15,6 \pm 2,7$	$15,4 \pm 2,7$	0,635

Таблица 2. Изменения показателей эякуляции

Показатель	Значение показателя		Критерий Стьюдента (p)
	до лечения	через 8 нед после лечения	
Продолжительность интравагинальной латенции, с	$101,8 \pm 34,4$	$217,3 \pm 28,9$	$< 0,001$
Балл по PEDT	$13,9 \pm 3,0$	$4,4 \pm 1,9$	$< 0,001$
Визуальная аналоговая шкала, баллы	$7,3 \pm 1,7$	$2,6 \pm 1,2$	$< 0,001$

Обсуждение

ПЭ может быть одной из возможных причин бесплодия [7]. Эпидемиологическое исследование A. Spira и соавт., проводимое с помощью телефонного опроса мужчин 18–69 лет, выявило, что распространенность ПЭ составляла 15 %, включая 5 % респондентов, у ко-

торых эякуляция часто происходила до вагинального проникновения, и 10 % мужчин, у которых семяизвержение наступало слишком быстро после вагинальной пенетрации [8].

Рефлекторная дуга акта эякуляции включает в себя чувствительные рецепторные области, афферентные проводящие пути, церебральные сенсорные регионы (ядра гипоталамуса, кора), пути эфферентной иннервации, центры спинного мозга (симпатический – уровень Th10 – L2, парасимпатический – S2–S4) и периферические сплетения. Нейрохимический рефлекс представлен сложным взаимодействием центральных серотонин- и дофаминергических нейронов. Опосредованное участие в процессе принимают нейромедиаторные системы: холинергическая, адренергическая, окситоцинергическая и γ -аминомасляно-кислотная [3]. Серотонин – нейромедиатор, участвующий в широком диапазоне поведенческих и физиологических процессов, таких как прием пищи, сон, настроение, сексуальное поведение [9]. Серотонинергические нейроны широко распространены в головном и спинном мозге и преимущественно располагаются в стволе, ядрах шва и ретикулярной формации. В настоящее время известно несколько видов рецепторов серотонина – 5-гидрокси-триптамина (5-НТ): 5-НТ1А, 5-НТ1В, 5-НТ2А, 5-НТ2В, 5-НТ2С, 5-НТ2СВ и др. [10]. Стимуляция рецепторов 5-НТ2С приводит к задержке эякуляции у самцов крыс, в то время как активация постсинаптических 5-НТ1А уменьшает задержку семяизвержения [11]. Это позволяет предположить, что у мужчин с ПЭ может иметь место пониженная чувствительность рецепторов 5-НТ2С или гиперсенситивность рецепторов 5-НТ1А [12]. На сегодняшний день доказано существование локальной серотонинергической системы в клетках Сертоли, Лейдига и придатке яичка, а также влияние серотонина на стероидогенез путем связывания с рецепторами клеток [13–15].

Первой линией медикаментозной коррекции ПЭ являются антидепрессанты из группы СИОЗС [6]. Однако ряд международных работ демонстрирует, что прием СИОЗС может привести к ухудшению качества спермы и повреждению ДНК сперматозоидов [16–18]. В нашем предыдущем опыте было зафиксировано уменьшение объема эякулята и концентрации сперматозоидов, что может быть обусловлено как нарушением эвакуаторной функции, так и снижением секреторной активности добавочных половых желез и яичек на фоне приема СИОЗС. Кроме этого, динамика уровня фрагментации ДНК отрицательно коррелировала с изменениями показателей подвижности и морфологии сперматозоидов. Число гамет с поврежденной структурой ДНК увеличилось после терапии СИОЗС. Мы связали это с прямым повреждающим действием препаратов на липополисахаридную мембрану половой клетки и нарушением связей протамино-гистонового компонента цепей ДНК [19].



Биокомплекс Нейродоз – многокомпонентная биологически активная добавка к пище (свидетельство о государственной регистрации № RU. 77.99.11.003. E. 016994.12.12 от 14.12.2012). Основным достоинством препарата является его способность увеличивать концентрацию прекурсоров серотонина в пресинаптической щели, таких как тирозин, фенилаланин, триптофан и глутамин, содержащихся в данном биокомплексе. Проведенное нами исследование показало, что применение Нейродоза у пациентов с ПЭ достоверно увеличивает продолжительность интравагинальной латенции, а также показатели качества жизни, при этом не оказывая отрицательного влияния на параметры спермограммы мужчин с нормозооспермией. Кроме этого, были зарегистрированы некоторые улучшения показателей эякулята, которые, однако, не достигли статистической достоверности. Мы связываем данную динамику с коррекцией психоэмоционального компо-

нента, повышением качества сексуальной жизни и купированием синдрома ожидания неудачи. Витаминные компоненты и аминокислоты, содержащиеся в препарате, гипотетически могут благотворно влиять на параметры спермограммы. Отметим, что вопрос о влиянии биокомплекса Нейродоз на показатели сперматогенеза в условиях патологических изменений у субфертильных мужчин остается открытым.

Заключение

Нейродоз – эффективное и безопасное средство для коррекции ПЭ. С учетом отсутствия отрицательного влияния биокомплекса на сперматогенез у пациентов с нормозооспермией возможно его назначение мужчинам, планирующим зачатие ребенка. Требуются дальнейшие исследования для оценки воздействия препарата на параметры эякулята у субфертильных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. <http://www.issm.info/education/clinical-guidelines>.
2. Porst H., Montorsi F., Rosen R.C. et al. The Premature ejaculation prevalence and attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol* 2007;51(3):816–24.
3. McMahon C.G., Althof S.E., Waldinger M.D. et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med* 2008;5(7):1590–606.
4. Lotti F., Corona G., Rastrelli G. et al. Clinical correlates of erectile dysfunction and premature ejaculation in men with couple infertility. *J Sex Med* 2012;9(10):2698–707.
5. <http://uroweb.org/guideline//European association of urology. Guidelines 2015>.
6. <http://uroweb.org/guideline//European association of urology. Guidelines 2016>.
7. Derogatis L.R., Burnett A.L. The epidemiology of sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2008;5(2):289–300.
8. Spira A., Bajos N., Giami A., Michaels S. Cross-national comparisons of sexual behavior surveys: methodological difficulties and lessons for prevention. *Am J Public Health* 1998;88(5):730–1.
9. Whitaker-Azmitia P.M. The discovery of serotonin and its role in neuroscience. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(2):2S–8S.
10. Peroutka S.J., Snyder S.H. Multiple serotonin receptors: differential binding of [3H] 5-hydroxytryptamine, [3H] lysergic acid diethylamide and [3H] spiroperidol. *Mol Pharmacol* 1979;16(3):687–99.
11. Ahlenius S., Svensson L., Hjorth S. et al. Effects of a new type of 5-HT receptor agonist on male rat sexual behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 1981;15(5):785–92.
12. Виноградов И.В., Коршунов М.Н., Коршунова Е.С. Задержанная эякуляция – редкий диагноз. Экспериментальная и клиническая урология 2014;(1):55–9. [Vinogradov I.V., Korshunov M.N., Korshunova E.S. Delayed ejaculation is a rare diagnosis. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2014; (1):55–9. (In Russ.)].
13. Jiménez-Trejo F., Tapia-Rodríguez M., Queiroz D.B. Serotonin concentration, synthesis, cell origin, and targets in the rat caput epididymis during sexual maturation and variations associated with adult mating status: morphological and biochemical studies. *J Androl* 2007;28(1):136–49.
14. Jiménez-Trejo F., Tapia-Rodríguez M., Cerbón M. Evidence of 5-HT components in human sperm: implications for protein tyrosine phosphorylation and the physiology of motility. *Reproduction* 2012;144(6):677–85.
15. Syed V., Gomez E., Hecht N. Messenger ribonucleic acids encoding a serotonin receptor and a novel gene are induced in Sertoli cells by a secreted factor(s) from male rat meiotic germ cells. *Endocrinology* 1999;140(12):5754–60.
16. Maier U., Koinig F. Andrological findings in young patients under long-term antidepressive therapy with clomipramine. *Neuropsychopharmacology* 1994;116(3):357–9.
17. Tanrikut C., Feldman A.S., Altemus M. Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertil Steril* 2010;94(3):1021–6.
18. Korshunov M., Vinogradov I., Gabliya M. et al. The influence of the selective serotonin re-uptake inhibitors on spermatogenesis in fertile men with depression. <https://uroweb.org/uroweb/abstract/3dc6b537>.
19. Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Штыря Ю.А., Виноградов И.В. Влияние селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на сперматогенез. Экспериментальная и клиническая урология 2015;(4):67–9. [Korshunov M.N., Korshunova E.S., Shtyrya Yu.A., Vinogradov I.V. Effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on spermatogenesis. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2015; (4):67–9. (In Russ.)].