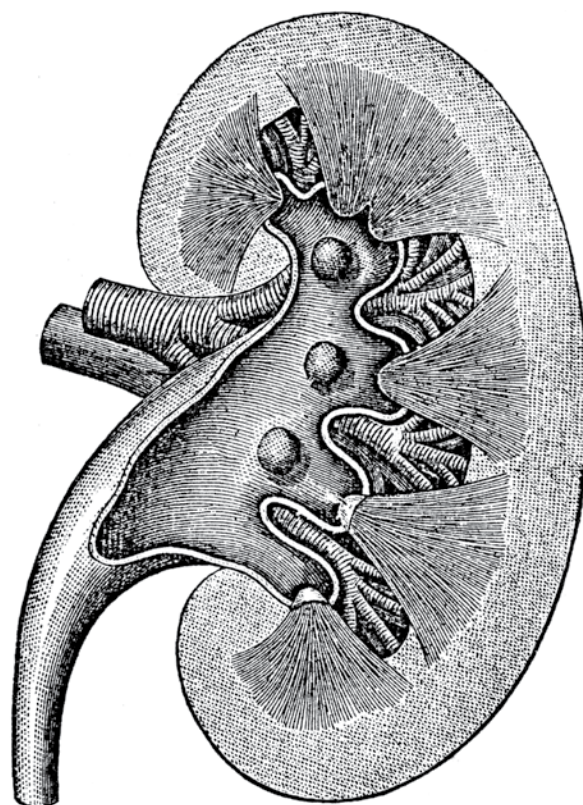
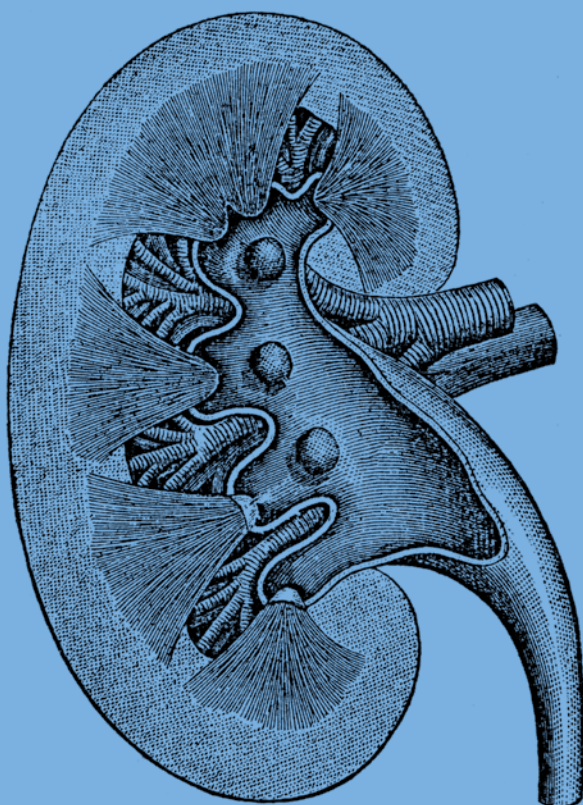


№ **31** ТОМ 22
2026



УРОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ № 2

Сахарный диабет
и бесплодие у мужчин:
границы проблемы

Терапия тестостероном
у мужчин старше 40 лет:
кому, как долго
и под каким контролем

Факторы риска
хронической болезни
почек у русских и бурят
Прибайкалья



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Включи зелёный



Тамсулозин от Берлин-Хеми/А. Менарини

100 капсул

1 капсула
в сутки²



Для лечения дизурических расстройств
при доброкачественной гиперплазии
предстательной железы²

Упаковки по 30 и 100 капсул = 30 или 100 дней непрерывной терапии³

*Альфа 1-адреноблокаторы считаются препаратами первой линии в лечении симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин благодаря быстрому началу действия, хорошей эффективности, а также низким частоте и тяжести побочных явлений. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов – EAU 2025: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts/chapter/disease-management> (Дата обращения 06.03.2025).

¹. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 05.03.2025) (Электронный ресурс) – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения 05.03.2025). ². Смотрите полную информацию о лекарственном препарате Профлосин®, пройдя по ссылке через QR-код. ³. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/6_2 – Клинические рекомендации «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы», 2024, раздел 3 «Лечение» (дата обращения 05.03.2025), «Учитывая прогрессирующий характер данного заболевания, медикаментозную терапию СНМП следует проводить длительно (иногда в течение всей жизни пациента)».

Базовая информация по медицинскому применению препарата Профлосин®

Показания к применению: препарат Профлосин показан к применению у взрослых мужчин. Лечение дизурических расстройств при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). **Противопоказания:** гиперчувствительность к тамсулозину (в том числе, наличие лекарственного ангионевротического отека в анамнезе) или к любому из вспомогательных веществ (целлюлоза микрокристаллическая (тип 101), метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1), триэтилцитрат, тальк; краситель железа оксид красный (E 172), титана диоксид (E 171), краситель железа оксид желтый (E 172), желатин, индигокармин (E 132), краситель железа оксид черный (E 172)); ортостатическая гипотензия (в т.ч. в анамнезе); печеночная недостаточность тяжелой степени; возраст до 18 лет. **Режим дозирования и способ применения:** по 1 капсуле (0,4 мг) 1 раз в сутки. Учитывая прогрессирующий характер заболевания, симптоматическая терапия может проводиться длительно. Длительность лечения определяет врач. Внутрь, после завтрака или первого приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Капсулу нельзя делить на части или разламывать, так как это может повлиять на скорость высвобождения действующего вещества. **Нежелательные реакции:** Нежелательные реакции, возможные на фоне терапии тамсулозином, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных). **Нарушения со стороны нервной системы:** часто: головокружение; нечасто: головная боль; редко: обморочные состояния. **Нарушения со стороны органа зрения:** частота неизвестна; нечеткость зрения, нарушения зрения. **Нарушения со стороны сердца:** нечасто: «ощущение сердцебиения». **Нарушения со стороны сосудов:** нечасто: ортостатическая гипотензия. **Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и органов средостения:** нечасто: ринит; частота неизвестна: эпистаксис (носовое кровотечение). **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** нечасто: запор, диарея, тошнота, рвота; частота неизвестна: сухость во рту. **Нарушения со стороны половых органов и грудной железы:** часто: нарушения эякуляции, ретроградная эякуляция, анэякуляция, очень редко: приапизм. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** нечасто: кожная сыпь, кожный зуд, крапивница; редко: ангионевротический отек; очень редко: синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна: многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, реакции светочувствительности. **Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:** часто: нарушения эякуляции, ретроградная эякуляция, анэякуляция; очень редко: приапизм. Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто: астенция; частота неизвестна: дискомфорт в груди. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

РЕКЛАМА



Ознакомьтесь с полной информацией
о лекарственном препарате Профлосин®,
используя QR-код

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10,
БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>.
Если у вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом
на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com
RU-PROF-03-2025-v01-print утверждено 03.04.2025



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Эффективная фармакотерапия. 2026.
Том 22. № 31.
Урология и нефрология

ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта
«Урология и нефрология»
А. РОМАНОВА
(a.romanova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (главный редактор),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (ответственный секретарь), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Л. БАРБАРАШ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. ВАСЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ДАЙХЕС, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
М.Н. МАМЕДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
К.В. ОРЛОВА, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2026.
Volume 22. Issue 31.
Urology and Nephrology

ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
‘Urology and Nephrology’
A. ROMANOVA
(a.romanova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yuriy G. ALYAEV (Editor-in-Chief),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (Executive Editor), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga L. BARBARASH, Prof., MD, PhD (Kemerovo)
Irina B. BELYAEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitriy S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yuriy A. VASYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBIEVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBIEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAITSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitriy E. KARATEEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yuriy A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Elena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNYAZEVA, MD, PhD (Moscow)
Vitaliy V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigoriy G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Dmitriy Yu. MAICHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mekhman N. MAMEDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Kristina V. ORLOVA, MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМЕРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРШИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология
В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология
Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Т.П. МАРКОВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология
М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология
А.Г. ГАДЖИГОРОВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология
М.М. АБДУРАХМАНОВ, Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ,
Б.Г. АЛЕКЯН, Г.Г. АРАБИДЗЕ, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ,
М.И. ВОЕВОДА, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, Э.Н.Э. ГАЛАЛ, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, Ю.М. ЛОПАТИН, А.Н. ЛИЩУК,
О.М. МАСЛЕННИКОВА, Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ,
О.Д. ОСТРОУМОВА, А.Ш. РЕВИШВИЛИ, А.С. РЯЗАНОВ,
Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ, В.В. СКИБИЦКИЙ,
Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ЩЕРБАКОВА

Неврология и психиатрия
Неврология
Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЗЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия
А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Elena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Elena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasilii F. UCHAIKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Evgeniy I. SHMELEV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology
V.O. ANDREEVA, I.A. APOLIKHINA, V.E. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.E. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, E.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, E.V. UVAROVA

Allergology and Immunology
T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, T.P. MARKOVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology
M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, E.I. BREKHOV, E.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology
A.G. GADZHIGOROEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, E.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology
M.M. ABDURAKHMANOV, E.Z. OGGLY ALEKPEROV,
B.G. ALEKYAN, G.G. ARABIDZE, Yu.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, S.V. VILLEVALDE,
M.I. VOEVODA, Ya.L. GABINSKIY, E.N.E. GALAL, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTSTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,
I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, Yu.M. LOPATIN, A.N. LISHCHUK,
O.M. MASLENNIKOVA, D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV,
O.D. OSTROUMOVA, A.Sh. REVISHVILI, A.S. RYAZANOV,
T.Z. SEISEMBEKOV, V.V. SKIBITSKIY,
E.V. SHLYAKHTO, M. Yu. SHCHERBAKOVA

Neurology and Psychiatry

Neurology
E.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.E. IVANOVA,
N.E. IVANOVA, A.I. ISAIKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry
A.E. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEIKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, В.И. ЕГОРОВ, С.А. КАРПИЩЕНКО,
Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, О.В. ФЕСЕНКО

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКО,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы

Н. РАМОС, Е. СЕРГЕЕВА, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры К. БОРОДИНА, О. ГЛАЗКОВА, Е. МОРОЗОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEKSEEV, E.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKIKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIEVA,
O.V. ZAITSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, V.I. EGOROV, S.A. KARPISHCHENKO,
N.A. MIROSHNICHENKO, O.V. FESENKO

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEEVA, L.P. ANANEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNIY, I.A. ZBOROVSKAYA, E.G. ZOTKIN,
A.E. KARATEEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKO,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
E.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSEFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, E.L. NASONOV, A.A. NELAIEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, E.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHERMERIS

Commissioning Editors

N. RAMOS, E. SERGEEVA, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. EVSTAFIEVA

Correctors K. BORODINA, O. GLAZKOVA, E. MOROZOVA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALEVA, N. NIKASHIN

Тираж 8500 экз. Выходит 5 раз в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 8500 copies. Published 5 times a year.

Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.

Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.

The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Обзор

- И.А. ТЮЗИКОВ, Е.А. ГРЕКОВ, А.В. СМИРНОВ
Мужские репродуктивные нарушения при сахарном диабете:
патофизиологические механизмы, причинно-следственные
связи и возможности эмпирической фармакотерапии 6
- И.А. ТЮЗИКОВ, Е.А. ГРЕКОВ, А.В. СМИРНОВ
Репродуктивные эффекты
современных гипогликемических препаратов
у бесплодных мужчин с сахарным диабетом 2 типа 22
- М.М. ЛЕРНЕР, Д.А. ЛЕРНЕР, М.О. ЧУПАЛОВ
Поддерживающая терапия тестостероном
у мужчин старше 40 лет: эффективность, безопасность,
выбор препарата и алгоритм мониторинга 40
- Т.В. ЕГОРОВА, Г.М. ОРЛОВА, Н.Ю. РОМАЗИНА
Персонализированный подход к диагностике
и профилактике хронической болезни почек
в Прибайкалье: актуальность
и перспективы исследований 48

Contents

Review

- I.A. TYUZIKOV, E.A. GREKOV, A.V. SMIRNOV
Male Reproductive Disorders in Diabetes Mellitus:
Pathophysiological Mechanisms, Causal Relationships,
and Possibilities of Empirical Pharmacotherapy
- I.A. TYUZIKOV, E.A. GREKOV, A.V. SMIRNOV
Reproductive Effects
of Modern Hypoglycemic Drugs
in Infertile Men with Type 2 Diabetes Mellitus
- M.M. LERNER, D.A. LERNER, M.O. CHUPALOV
Maintenance Testosterone Therapy
in Men over 40: Efficacy, Safety,
Choice of Formulation and Monitoring Algorithm
- T.V. EGOROVA, G.M. ORLOVA, N.YU. ROMAZINA
Personalized Approach to the Diagnosis
and Prevention of Chronic Kidney Disease
in the Baikal Region: Relevance and Prospects
for Research

НЕФРОЛОГИЯ

**КОМПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХБП**



1. РУ ЛП-№(010526)-(РГ-РУ) от 10.06.2025. 2. РУ ЛП-№(002529)-(РГ-РУ) от 13.06.2023; ЛП-№(000408)-(РГ-РУ) от 01.11.2021. 3. РУ ЛП-№(009653)-(РГ-РУ) от 08.04.2025, ЛП-№(009040)-(РГ-РУ) от 25.02.2025. 4. РУ ЛП-№(006373)-(РГ-РУ) от 30.07.2024. 5. РУ ЛП-№(000336)-(РГ-РУ) от 03.08.2021.

Информация для медицинских и фармацевтических работников. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией.

ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Юридический адрес: 141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11. Почтовый адрес: 115201, Москва, Каширское шоссе, д.22, корп. 4, стр.7. Тел.: +7 (495) 956-29-30. Электронная почта: info@sotex.ru. Претензии потребителей направлять на электронную почту: pharmacovigilance@sotex.ru.

¹ Медицинский центр
«Тандем Плюс»,
Ярославль

² Клиника
Hormone Life,
Москва

³ Городская клиническая
больница № 31,
Санкт-Петербург

Мужские репродуктивные нарушения при сахарном диабете: патофизиологические механизмы, причинно-следственные связи и возможности эмпирической фармакотерапии

И.А. Тюзиков, к.м.н.¹, Е.А. Греков², А.В. Смирнов³

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

Для цитирования: Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Мужские репродуктивные нарушения при сахарном диабете: патофизиологические механизмы, причинно-следственные связи и возможности эмпирической фармакотерапии. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (31): 6–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-31-6-20

Цель. Обобщить современные данные об основных механизмах развития и причинно-следственных связях репродуктивных нарушений у мужчин при сахарном диабете (СД) и о возможностях эмпирической фармакотерапии мужского бесплодия на фоне СД.

Основные положения. При СД 1 типа (СД 1) триггером нарушений мужской репродукции является гипергликемия, а при СД 2 – инсулинорезистентность, которые в последующем индуцируют глюкозотоксичность. Глюкозотоксичность вызывает каскадное включение в дальнейший патогенез повреждений мужской репродуктивной системы универсальных патофизиологических механизмов: оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции; хронического субклинического низкоинтенсивного воспаления, опосредованного цитокинами; накопления конечных продуктов гликирования белков и липидов в яичках; эндотелиальной дисфункции (ишемии и гипоксии) яичек; нейрональной дисфункции (гликолизного стресса нейронов, нейропатии) репродуктивной системы; гормональных механизмов нарушений регуляции сперматогенеза, которые вызывают как непосредственное повреждение сперматозоидов (снижение количества, подвижности, нормальной морфологии, оплодотворяющей способности половых клеток), так и опосредованное за счет изменения среды микроокружения сперматогоний (нарушение структуры и функций гематотестикулярного барьера, повреждение и дисфункция клеток Сертоли и Лейдига). Все это приводит к развитию индуцированной СД (диабетической) тестикулопатии – основного проявления нарушений функций яичек при СД. Вместе с тем существует точка зрения, что СД 1, по-видимому, в большей степени негативно влияет на прогрессивную подвижность сперматозоидов и ассоциирован с более высокой частотой выявления антиспермальных антител в сперме, в то время как СД 2 более тесно связан со снижением концентрации сперматозоидов и увеличением доли сперматозоидов поздних апоптотических реакций. Некоторые различия между типами СД можно заметить при рассмотрении причинно-следственных связей между ними и мужским бесплодием. При СД 1 эти связи достаточно четкие и убедительные,

при СД 2 они не столь очевидны, поскольку СД 2, в отличие от СД 1, практически всегда коморбидное заболевание. Оно сопровождается ожирением, метаболическим синдромом, дефицитом витамина D, мужским гипогонадизмом, сердечно-сосудистыми и другими ассоциированными заболеваниями, которые патогенетически тесно переплетены с СД 2, но при этом каждое из них оказывает дополнительное негативное патофизиологическое влияние на сперматогенез. В этой связи вычлениить и проанализировать изолированные патофизиологические репродуктивные эффекты, механизмы и причинно-следственные связи этих эффектов, характерные исключительно для СД 2, в большинстве случаев крайне сложно, а порой невозможно. Ввиду более выраженной гормонально-метаболической отягощенности бесплодных мужчин с СД в эмпирической фармакотерапии репродуктивных нарушений предпочтение следует отдавать лекарственным агентам с доказанной репродуктивной активностью при СД (пробиотикам, ингибиторам фосфодиэстеразы 5 типа, растительным средствам-антиоксидантам, наночастицам оксида селена и цинка).

Закключение. Обзор литературы подтвердил негативное влияние СД независимо от его метаболического типа на мужскую репродуктивную функцию. В связи с пробелами в понимании природы причинно-следственных связей между мужским бесплодием и СД 2 необходимы дальнейшие крупномасштабные доказательные клинические исследования. Тем не менее представленная в обзоре информация создает патогенетическую основу для персонализированной терапии и подтверждает необходимость междисциплинарного взаимодействия эндокринологов, урологов-андрологов и репродуктологов при ведении бесплодных мужчин с СД.

Ключевые слова: мужские репродуктивные нарушения, мужское бесплодие, сахарный диабет, диабетическая тестикулопатия, патофизиологические механизмы, причинно-следственные связи, эмпирическая фармакотерапия

Введение

Сахарный диабет (СД) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание обмена веществ, характеризующееся гипергликемией, вторичной по отношению к абсолютной либо относительной недостаточности инсулина и/или резистентности к инсулину из-за дисфункции β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, часто сопровождающееся признаками метаболического синдрома [1]. Эта патология по-прежнему остается одним из наиболее частых социально значимых неинфекционных заболеваний современного человека и одной из ведущих причин смертности во всем мире, привлекая пристальное внимание врачей самых разных специальностей к его разнообразным осложнениям [2]. В настоящее время распространенность СД достигает 10% населения в таких странах, как Китай и Индия, которые придерживаются западного образа жизни. Предположительно, в 2017 г. около 60 млн взрослых европейцев страдали СД 2 типа (СД 2), причем у половины из них он не был диагностирован [3]. Сегодня во всем мире примерно 463 млн человек имеют СД, и заболеваемость продолжает расти с угрожающей скоростью, позволяющей ожидать к 2045 г. увеличение общего числа больных СД до 700 млн человек [4]. При этом подавляющее большинство клинических случаев СД (до 98%) приходится на долю СД 2, а общая распространенность СД, как и его специфических полиорганных осложнений, в целом среди мужчин

неизменно выше, чем среди женщин, во всех возрастных группах [5].

Еще одной актуальной медико-социальной проблемой в мировой мужской популяции, помимо роста заболеваемости СД и частоты его осложнений, является увеличение до 40–50% доли мужского фактора в этиологической структуре семейного бесплодия на фоне одновременного существенного снижения за последние десятилетия нормальных показателей мужской фертильности и катастрофического снижения глобальных показателей рождаемости с 4,7 до 2,4 живорождений на одну женщину в период с 1950 по 2017 г. [6, 7]. В 2017 г. были опубликованы результаты метаанализа, демонстрирующего существенное снижение концентрации сперматозоидов у мужчин в США и во всем мире за последние 40 лет [8]. При этом очень трудно точно определить этиологию снижения количества сперматозоидов, но это может быть связано в определенной мере с увеличением числа мужчин детородного возраста с избыточным весом и ожирением, закономерно связанными с СД 2 [9]. В современных исследованиях показано, что частота мужского фактора семейного бесплодия растет параллельно с увеличением распространенности у мужчин СД, особенно СД 2, при этом получены доказательства наличия эпидемиологических и патофизиологических связей между СД и мужским фактором бесплодия, в связи с чем, как считают некоторые эксперты, мужское бесплодие в определенной степени можно рас-

смагивать как фактор повышенного риска развития СД в будущем [10].

Распространенность СД среди мужчин, страдающих бесплодием, в общей структуре этиологических факторов мужского бесплодия составляет от 0,7 до 1,4% [11], в то время как распространенность бесплодия среди мужчин с СД, по данным нескольких исследований, составляет от 35 до 51% [12, 13]. Сравнительно низкая распространенность СД среди бесплодных мужчин говорит о том, что это заболевание не является ведущей причиной мужского бесплодия в общей популяции. Среди множества факторов, приводящих к нарушению фертильности (варикоцеле, инфекции, гормональные нарушения, аутоиммунные заболевания и другие), доля, связанная с СД, относительно невелика. Вероятно, бесплодие обусловлено комбинацией нескольких причин, и СД – лишь один из возможных факторов. Кроме того, за медицинской помощью по поводу бесплодного брака в подавляющем большинстве случаев обращаются мужчины молодого и среднего репродуктивного возраста (до 40 лет), у которых СД 2 еще не успел развиваться. Показатели распространенности бесплодия у мужчин с СД, составляющие 35–51%, свидетельствуют о том, что наличие СД значительно повышает риск развития бесплодия в любом возрасте, что подтверждает прямую связь между СД и нарушением мужской фертильности, поскольку высокий уровень глюкозы в крови (гипергликемия) и сопутствующие метаболические нарушения однозначно негативно влияют на репродуктивную систему.

Представление о том, что гипергликемия может негативно влиять на мужскую фертильность, существует уже давно. Врачи XI века отмечали, что у мужчин с нарушенным метаболизмом глюкозы возникают проблемы с половыми функциями и зачатием, и описывали это состояние как «расстройство половых функций» у мужчин [14].

Патогенез СД, являясь крайне сложным, представляет собой сложное взаимодействие множества эндогенных и экзогенных факторов. Они включают гипергликемию, глюкозотоксичность, окислительный стресс, хроническое субклиническое воспаление, митохондриальную дисфункцию, стресс эндоплазматического ретикулума, эндотелиальную и нейрональную дисфункции, перекисное окисление липидов клеточных мембран, повреждения регуляторных белков и целый ряд других патофизиологических механизмов. Эти факторы способствуют развитию и прогрессированию различных полиорганных осложнений СД (нефропатия, нейропатия, ретинопатия, макро- и микрососудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания), а также репродуктивным потерям, которые при данном заболевании гораздо чаще встречаются у мужчин по сравнению с женщинами [15, 16].

Цель обзора – обобщить современные данные об основных патофизиологических механизмах и причинно-следственных связях репродуктивных нарушений у мужчин при СД и возможностях эмпирической фар-

макотерапии мужского бесплодия, ассоциированного с этим заболеванием.

Основные патофизиологические механизмы репродуктивных нарушений у мужчин с сахарным диабетом

Инсулинорезистентность при СД 2, гипергликемия при СД 1 и связанная с ними глюкозотоксичность (гликемический стресс) – ключевые механизмы, которые лежат в основе индукции любых осложнений СД [14, 17]. По мере развития и прогрессирования углеводных нарушений при СД подключаются другие патофизиологические механизмы, приводящие к усугублению повреждений различных органов и систем, в том числе репродуктивной системы у мужчин [14, 17]. Считают, что индуцированная СД дисфункция яичек (диабетическая тестикулопатия) является наиболее распространенным и универсальным проявлением нарушений мужской репродуктивной функции и теоретически может протекать по двум сценариям: с прямыми повреждениями сперматозоидов (нарушения их количества, подвижности, морфологии, жизнеспособности, оплодотворяющей способности и прочее) и с их косвенными повреждениями, связанными с нарушениями микросреды (нарушения гематотестикулярного барьера, повреждения и дисфункция клеток Сертоли и Лейдига) [15, 18]. Однако такое деление весьма условно, так как на практике чаще всего оба сценария диабетической тестикулопатии у одного и того же пациента с СД протекают одновременно [19]. Ниже представлены наиболее известные патофизиологические механизмы повреждений яичек у мужчин при СД.

Окислительный (окислительный) стресс и митохондриальная дисфункция

Митохондрии играют ключевую роль в регуляции функций сперматозоидов, модулируя важнейшие процессы, включая метаболизм, передачу сигналов, выработку энергии и реакцию на окислительный стресс. Середина хвоста сперматозоида богата митохондриями, которые вырабатывают аденозинтрифосфат через цепь переноса электронов, обеспечивая синтез энергии, необходимой для подвижности хвоста сперматозоидов, их конденсации и общей функциональной способности [20]. Кроме того, митохондрии необходимы для поддержания целостности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), регуляции кальциевого гомеостаза, передачи сигналов апоптоза и поддержки дифференцировки и созревания сперматогенных клеток [21]. Митохондрии, будучи основными клеточными генераторами энергии, служат главным источником активных форм кислорода в клетке, физиологические уровни которых необходимы для образования сперматозоидов и оплодотворения. Системы антиоксидантной защиты спермы, как правило, поддерживают окислительно-восстановительный гомеостаз в нормальных условиях [21]. Однако при избыточной выработке активных форм кислорода может подавляться активность ключевых антиоксидантных ферментов клеток (супероксиддис-

мутаза, каталаза и глутатионпероксидаза), истощаться их система защиты, что закономерно приводит к окислительному стрессу, повреждению и дисфункции митохондрий. При этом поддержание целостности структуры и функционала митохондрий сперматозоидов имеет ключевое значение для их жизненного цикла, поэтому неслучайно окислительный стресс и митохондриальная дисфункция сегодня рассматриваются как основной общепризнанный клеточный механизм мужского бесплодия [22]. Окислительный стресс также нарушает работу гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, снижая синтез тестостерона и нарушая сперматогенез, а образование избыточных количеств конечных продуктов гликирования белков и липидов (advanced glycation end products, AGEs) в клетках и хроническое субклиническое низкоинтенсивное воспаление еще больше усугубляют дисфункцию клеток Лейдига и Сертоли, повреждения микрососудов и апоптоз клеток яичек [23]. Ожирение и метаболический синдром как наиболее распространенные сопутствующие заболевания при СД 2 усиливают окислительный стресс и еще больше снижают способность к зачатию [24].

Опосредованное цитокинами хроническое субклиническое низкоинтенсивное воспаление

Данный тип воспалительной реакции в условиях гипергликемии в первую очередь инициируется активацией ядерного фактора NF- κ B на фоне окислительного стресса [25]. Хотя цитокины, выявляемые при различных патологиях, не являются специфичными для этих заболеваний, некоторые цитокины с высокой частотой обнаруживают при определенных заболеваниях и патологических состояниях и используют в качестве предикторов, или биомаркеров [26]. В частности, такие провоспалительные цитокины, как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) 6 и 8, чаще других фиксируют в эякуляте больных СД в повышенных количествах и ассоциируют с худшими параметрами спермограммы [18, 27]. Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-17 и ИЛ-18 также часто оказываются повышенными в образцах эякулята больных СД и четко коррелируют как с повышенными уровнями ИЛ-6 и ИЛ-8, так и со сниженными параметрами эякулята: общим количеством сперматозоидов, целостностью их ДНК, подвижностью и жизнеспособностью [28]. В дополнение к усилению негативного влияния оксидативного стресса на половые клетки повышение уровня провоспалительных цитокинов при СД вызывает усиление перекисного окисления липидов в сперматозоидах, что дополнительно приводит к снижению качества эякулята у мужчин с СД [28]. Кроме индукции тестикулярных повреждений, ФНО- α также участвует в рекрутировании других маркеров воспаления, таких как оксид азота, которые вызывают снижение показателей сперматозоидов и продлевают течение хронического воспаления, способствуя проникновению иммунных клеток в ткани яичек и усилению проявлений окислительного стресса [16]. По данным нового метаанализа, СД 2 чаще приводит к мужскому

бесплодию, чем СД 1, а биомаркеры воспаления (например, ФНО- α), несмотря на низкую межгрупповую вариативность, значимо связаны с высокими рисками мужского бесплодия при СД [29].

Накопление конечных продуктов гликирования белков и липидов в яичках

Накопление AGEs в ткани яичек может серьезно нарушать функцию сперматозоидов посредством различных механизмов [18]. При связывании с рецепторами конечных продуктов гликирования (receptors for advanced glycation end products, RAGE) в яичках эти биохимические субстанции не только запускают сигнальные пути хронического воспаления и митохондриальную дисфункцию сперматозоидов, но и непосредственно нарушают ключевые клеточные процессы и структурные компоненты сперматозоидов. В частности, значительно снижают их прогрессивную подвижность и могут нарушать важные процессы, связанные с оплодотворением (капацитация и акросомная реакция), что еще больше снижает оплодотворяющий потенциал сперматозоидов [21].

Эндотелиальная дисфункция (ишемия и гипоксия) яичек

Микро- и макрососудистые поражения, ведущие к нарушению микроциркуляции и гемодинамики (эндотелиальная дисфункция), являются одними из наиболее частых и тяжелых осложнений СД. Самыми ранними проявлениями эндотелиальной дисфункции при СД признаны микроангиопатии – поражения наиболее мелких сосудов (капилляров), которые развиваются из-за хронической гипергликемии. Это состояние приводит к утолщению стенок сосудов, повышению их проницаемости, образованию микротромбов, ишемии, гипоксии и нарушению питания тканей [30]. При СД микроангиопатия может затрагивать различные органы, включая мужскую половую и репродуктивную системы, что вызывает в них нарушения кровообращения и функций. При диабетической микроангиопатии сосуды яичек становятся менее эластичными, их просвет сужается, что снижает приток крови к тканям и приводит к нарушениям микроциркуляции, связанным с уменьшением выработки фактора роста эндотелия сосудов через активацию сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/АКТ. Результатом может стать гиалиноз семенных канальцев, фиброз интерстициальной ткани яичек, снижение количества и дисфункция клеток Сертоли и Лейдига [31]. Недостаток кислорода и питательных веществ, а также окислительный стресс повреждают сперматозоиды, уменьшая их количество, подвижность, нарушая морфологию и целостность ДНК, поскольку половые клетки чрезвычайно чувствительны к любой, даже минимальной, гипоксии [32].

Нейрональная дисфункция (гликолизный стресс нейронов, нейропатия)

Диабетическая нейропатия возникает у 30–50% больных СД. При этом поражения вегетативных и соматических нервов приводят к различным нарушениям, включая

тических нервов половых органов (диабетическая урогенитальная нейропатия) приводят к снижению их чувствительности, нарушению рефлексорных дуг механизмов эрекции и эякуляции, а также дополнительно ухудшают трофику тканей яичек, что проявляется эректильной и эякуляторной дисфункцией, которые рассматриваются как самостоятельные этиологические факторы мужского бесплодия [33].

Гормональные механизмы нарушений регуляции стероидогенеза и сперматогенеза в яичках

Инсулин в норме регулирует репродуктивную функцию как у мужчин, так и у женщин, модулируя функциональную ось «гипоталамус – гипофиз – яички» предположительно посредством клеточного сигнального пути mitogen-activated protein kinase (MAPK)/Erk1/2, с помощью активации которого инсулин в норме стимулирует гипоталамус к выделению гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [34]. ГнРГ далее воздействует на гипофиз, стимулируя синтез и высвобождение гонадотропинов (лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)), которые, в свою очередь, инициируют стероидогенез (синтез тестостерона) и сперматогенез в яичках [35]. Инсулинорезистентность при СД 2 нарушает функцию оси «гипоталамус – гипофиз – яички», приводя к снижению секреции в гипофизе ЛГ и ФСГ, что закономерно ведет, с одной стороны, к снижению тестикулярного синтеза тестостерона (индукция состояния гипогонадизма) и дисбалансу в соотношении андрогенов и эстрогенов в яичках и сыворотке крови (индукция состояния метаболической гиперэстрогемии) вследствие повреждения и дисфункции клеток Лейдига, а с другой стороны, к повреждениям и дисфункции клеток Сертоли, выполняющих критические поддерживающие функции в процессах сперматогенеза [36]. Стойкая гипергликемия при СД 1 еще больше усугубляет репродуктивную дисфункцию, усиливая существенные нарушения пульсирующих выбросов ГнРГ из гипоталамуса и подавляя синтез ЛГ и ФСГ в гипофизе [36].

Нарушения гематотестикулярного барьера яичек

Расположенный в базальном отделе герминогенного эпителия гематотестикулярный барьер в основном образован соединительными комплексами между клетками Сертоли, включая плотные соединения, щелевые соединения и базальные эктоплазматические специализации [37]. Основная функция этого барьера заключается в отделении просвета семенных канальцев от системного кровообращения, что создает внутри канальцев благоприятную иммунологическую микросреду, которая защищает развивающиеся половые клетки от агрессии со стороны иммунной системы хозяина, все половые клетки от вредных веществ и поддерживает стерильные условия, необходимые для сперматогенеза [38]. Взаимодействие между соединительными белками коннексином 43 (Cx43) и zonula occludens 1 (ZO-1) имеет решающее значение для поддержания

целостности гематотестикулярного барьера, при этом показано, что при гипергликемии и возрастных изменениях ухудшаются экспрессия и функция этих белков в клетках Сертоли, индуцируя окислительный стресс, воспаление и гормональные нарушения, что в конечном итоге ставит под угрозу целостность и функции гематотестикулярного барьера [39]. При анализе биотинных индикаторов *in vivo* у мышей с гипергликемией продемонстрировано значительное увеличение биотин-положительных семенных канальцев и более глубокое проникновение биотина, что указывает на нарушения целостности гематотестикулярного барьера, вызванные гипергликемией [40].

Повреждение и дисфункция клеток Сертоли

Количество клеток Сертоли в яичке взрослого человека определяет ежедневную выработку сперматозоидов, поскольку каждая из них может поддерживать ограниченное количество зародышевых половых клеток (сперматогоний), из которых в дальнейшем формируются сперматозоиды [41]. Известно, что клетки Сертоли играют важную роль в формировании гематотестикулярного барьера и обеспечении сперматогоний всеми необходимыми для дальнейшего развития и дифференцировки питательными веществами, поскольку они могут метаболизировать глюкозу, молочную кислоту, жирные кислоты и аминокислоты и очень чувствительны к внеклеточному уровню глюкозы [42, 43]. Транспортёры глюкозы типов GLUT1 и GLUT3 работают синергически в клетках Сертоли, поддерживая усвоение глюкозы и обеспечивая выработку лактата. При СД нарушается метаболический гомеостаз клеток Сертоли, что потенциально может приводить к структурным и функциональным нарушениям гематотестикулярного барьера [44]. Так, исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что высокий уровень глюкозы усиливает регуляцию апелина (APLN) в клетках Сертоли. Впоследствии это приводит к нарушению регуляции генов, связанных с Cx43 и ZO-1, что в конечном итоге нарушает целостность гематотестикулярного барьера [40]. Эксперименты по культивированию D-глюкозы *in vitro* с фрагментами тестикул мышей показали, что высокие концентрации D-глюкозы могут приводить к нарушению функций клеток-сустентоцитов (клеток Сертоли) и ингибированию пролиферации клеток герминогенного эпителия яичек, тем самым препятствуя эффективной локальной регуляции сперматогенеза [45]. Сравнение пространственных карт, полученных из семенников здоровых мышей и мышей с СД, выявило разрушение клеток герминогенного эпителия и клеток Сертоли у мышей с СД, что сопровождалось различными нарушениями сперматогенеза [46].

Повреждение и дисфункция клеток Лейдига

Клетки Лейдига, расположенные в стромах яичек, регулируются ЛГ гипофиза и синтезируют тестостерон, необходимый для поддержания сперматогенеза. Андрогены имеют двунаправленную связь с регу-

ляцией уровня глюкозы [47]. Дефицит андрогенов является фактором риска развития СД 2, в то время как гипергликемия способствует образованию AGEs за счет неферментативного гликирования. AGEs, в свою очередь, связываются с рецепторами (RAGE) в яичках, вызывая гиперактивацию нижележащих сигнальных путей, которые снижают регуляцию ключевых стероидогенных ферментов, что в конечном итоге ухудшает синтез тестикулярного тестостерона [48]. Кроме того, хроническая гипергликемия сама по себе вызывает нарушения экспрессии эстрогеновых рецепторов в клетках Лейдига, что также нарушает функции данных клеток, вызывая остановку клеточного цикла, апоптоз и дальнейшее подавление синтеза тестостерона. В совокупности эти механизмы нарушают репродуктивную среду яичек и снижают выработку сперматозоидов при СД [48]. Резистентность к инсулину также усугубляет дисфункцию клеток Лейдига, снижая чувствительность к инсулину и вызывая компенсаторную гиперинсулинемию, которая способствует усилению биотрансформации тестостерона в более активный метаболит 5 α -дигидротестостерон, что по механизмам длинной петли отрицательной обратной связи подавляет секрецию ЛГ и ФСГ гипофизом, тем самым нарушая синтез и регуляцию важнейших репродуктивных гормонов и сперматогенез в яичках. Поэтому у мужчин с СД часто наблюдается гипогонадизм, который с патогенетической точки зрения тесно связан с ранней дисфункцией клеток Лейдига на фоне основного заболевания (рисунки) [49].

Причинно-следственные связи между сахарным диабетом и мужским бесплодием

Данные современной литературы подтверждают, что СД независимо от типа способен оказывать негативное влияние на мужскую репродуктивную функцию. Так, в метаанализе 2016 г. показано, что у мужчин с СД, прошедших обследование на предмет бесплодия, снижен объем эякулята (средняя разница -0,66 мл, 95% доверительный интервал (ДИ) -1,10--0,22) и процент подвижных сперматозоидов (средняя разница -14,29%, 95% ДИ -22,76--5,82), а также повышен уровень ФСГ (средняя разница 0,47 мМЕ/мл, 95% ДИ 0,01–0,93). Однако это не повлияло на общее количество сперматозоидов (средняя разница $13,16 \times 10^6$ клеток, 95% ДИ -22,75–49,07), процент нормальной морфологии сперматозоидов (средняя разница -3,06%, 95% ДИ -6,25–0,14), а также на уровни ЛГ (средняя разница 0,65 мМЕ/мл, 95% ДИ -0,84–2,13) и тестостерона (средняя разница -0,18 нг/мл, 95% ДИ -0,60–0,24) [50].

В другом метаанализе 21 исследования (1218 мужчин с СД и 1171 здоровый мужчина контрольной группы) отмечено, что объем эякулята, концентрация, общая подвижность и прогрессирующая подвижность сперматозоидов, а также нормальная морфология сперматозоидов были значительно ниже у больных СД, чем у лиц без диабета (средняя разница -0,59, 95% ДИ -0,97--0,21; средняя разница -0,52, 95% ДИ -0,94--0,09; средняя разница -1,93, 95% ДИ -2,79–1,08; средняя разница -3,54, 95%



Основные патогенетические механизмы репродуктивных нарушений у мужчин с СД (адаптировано из [18, 27])

ДИ -5,25--1,83 и средняя разница -1,08, 95% ДИ -1,53--0,62 соответственно; $p < 0,05$) [54]. Кроме того, фрагментация ДНК сперматозоидов была значительно выше у пациентов с СД, чем в контрольной группе (стандартизированная разность средних 1,99, 95% ДИ 0,41--3,56; $p < 0,05$). Однако быстрая прогрессирующая подвижность и общее количество сперматозоидов у пациентов с СД достоверно не отличались от показателей контрольной группы (стандартизированная разность средних -0,85, 95% ДИ -1,95--0,24 и -0,23, 95% ДИ -0,71--0,25 соответственно, $p > 0,05$) [51]. F. Lotti и M. Maggi (2023) также подтвердили, что в целом СД у мужчин негативно влияет на фертильность пары, в то время как бездетность или сниженная фертильность могут повышать риск развития СД [11]. Однако, согласно данным этого обзора, результаты доступных исследований, в которых изучались параметры эякулята и уровень мужских половых гормонов у лиц с СД, неоднородны, охватывают относительно небольшие группы пациентов, противоречивы и зачастую не позволяют сделать однозначные выводы [11].

Что же касается влияния конкретного типа СД на мужскую фертильность, то данные литературы по этому вопросу отличаются неоднородностью и неоднозначностью. Например, существует точка зрения, что СД 1, по-видимому, в большей степени негативно влияет на прогрессивную подвижность сперматозоидов и связан с более высокой частотой выявления в сперме антиспермальных антител (АСАТ), в то время как СД 2 более тесно связан со снижением концентрации сперматозоидов и уве-

личением доли сперматозоидов поздних апоптотических реакций [52]. Кроме того, СД 2 практически всегда сопровождается ожирением, метаболическим синдромом, дефицитом витамина D, мужским гипогонадизмом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими метаболическими нарушениями, которые оказывают дополнительное негативное влияние на репродуктивные и эндокринные функции яичек за счет специфических патофизиологических механизмов, не всегда четко и напрямую связанных с механизмами СД 2 (таблица) [53].

В одном из недавних исследований у 38 мужчин с СД 1, 55 мужчин с СД 2 и идиопатическим мужским бесплодием в анамнезе в течение более 12 месяцев, а также у 100 здоровых фертильных мужчин с помощью оптической микроскопии и проточной цитометрии была проведена оценка функций сперматозоидов (по обычным и биофункциональным параметрам) и наличия признаков урогенитальной инфекции/воспаления согласно уровням лейкоцитов в сперматозоидах и маркерам окислительного стресса (степень перекисного окисления липидов в сперматозоидах и уровень супероксида в митохондриях сперматозоидов) [54]. Кроме того, у всех пациентов с СД 1 и СД 2 и мужчин контрольной группы проведено андрологическое обследование (с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) придатков яичка, определения уровней общего тестостерона, ЛГ и ФСГ в сыворотке крови). Установлено, что мужчины с СД в целом имели более высокий риск бесплодия, а патофизиологические механизмы нарушений репродуктивной функции

Дифференциальные патологические механизмы и профили повреждения сперматозоидов в зависимости от типа СД [53]

Характеристика	СД 1	СД 2
Патологический механизм	Аутоиммунная или идиопатическая деструкция β -клеток поджелудочной железы, абсолютный дефицит инсулина	Инсулинорезистентность
Патологические факторы	Гипергликемия и дефицит инсулина	Гипергликемия и дефицит инсулина; избыточная масса тела/ожирение; нездоровый образ жизни
Потенциальные механизмы	Хроническое воспаление; оксидативный стресс; митохондриальная дисфункция; стресс эндоплазматического ретикулума; отсутствие физиологического сокращения краниальной и каудальной частей придатка яичка после эякуляции	Гипергликемия; дислипидемия; хроническое воспаление; повышенная концентрация лейкоцитов в семенной жидкости; окислительный стресс; дисфункция митохондрий; стресс эндоплазматического ретикулума
Параметры спермы	Сперматозоиды с прогрессивной подвижностью↓; объем эякулята↓; общее количество сперматозоидов↓; подвижность сперматозоидов↓; аномальная морфология сперматозоидов↑; антиспермальные антитела↑; фрагментация ДНК↑	Концентрация сперматозоидов↓; объем эякулята↓; общее количество сперматозоидов↓; подвижность сперматозоидов↓; аномальная морфология сперматозоидов↑; фрагментация ДНК↑; доля сперматозоидов поздних апоптотических реакций↑
Осложнения	Нарушения эякуляции (анэякуляция, ретроградная эякуляция); астенозооспермия; эректильная дисфункция	Метаболический синдром; сердечно-сосудистые заболевания; нарушения эякуляции (анэякуляция, ретроградная эякуляция); астенозооспермия; эректильная дисфункция

при СД 1 и СД 2 оказались различными [57]. При СД 1 наблюдается нарушение функции опорожнения придатков яичек, что приводит к снижению объема эякулята и развитию митохондриальной дисфункции сперматозоидов, уменьшающей их подвижность. СД 2 индуцировал хроническое воспаление в спермоплазме на фоне повышения частоты выявления признаков окислительного стресса сперматозоидов, что приводило к снижению их жизнеспособности и повышению частоты фрагментации ДНК сперматозоидов. По мнению авторов, СД может рассматриваться как причина мужского бесплодия, а профилактика СД 2 и наблюдение за показателями эякулята при СД 1 могут предотвратить снижение фертильности у этих категорий пациентов [54]. В настоящее время доказательная база относительно репродуктивных осложнений при СД 1 у мужчин достаточно неоднозначна. В частности, P. Facondo и соавт. (2022) выявили 14 англоязычных исследований за период с января 1980 г. по декабрь 2020 г., в которых целенаправленно были представлены данные об отцовстве (количестве детей в зависимости от естественной фертильности), гормональных и семенных параметрах у мужчин с СД 1. Из этих работ для метаанализа авторы отобрали восемь исследований соответствующего качества [55]. Согласно данным, число детей (в четырех исследованиях) среди мужчин, страдающих СД 1, было ниже, чем в контрольной группе здоровых мужчин, особенно у мужчин с более длительным течением заболевания. У пар, в которых мужчина страдал СД 1 и прибегнул к вспомогательным репродуктивным технологиям, частота наступления беременности была ниже, чем в контрольной группе. Данные об андрогенном профиле мужчин с СД 1 (шесть исследований) оказались очень разнородными, в связи с чем можно сделать вывод либо об отсутствии влияния СД 1 на тестикулярный стероидогенез, либо о наличии у мужчин субклинического гипогонадизма. В метаанализе подтверждено, что мужчины с СД 1 ($n = 380$), по сравнению с контрольной группой ($n = 434$), имели достоверно более низкое количество сперматозоидов с нормальной морфологией (средняя разница $-0,36\%$, 95% ДИ $-0,66--0,06$, $p < 0,05$; шесть исследований) и более низкую прогрессивную подвижность сперматозоидов (средняя разница $-33,62\%$, 95% ДИ $-39,13--28,11$, $p < 0,001$; два исследования) с тенденцией к незначимому снижению объема эякулята (средняя разница $-0,51$, 95% ДИ $-1,03--0,02$, $p = 0,06$; восемь исследований) без различий в общем количестве и концентрации сперматозоидов [55]. Данных результатов УЗИ мошонки и теста фрагментации ДНК сперматозоидов в представленных исследованиях оказалось недостаточно для проведения статистически корректного сравнения. При этом ни в одном исследовании не оценивались другие характеристики мужского бесплодия (результаты трансректального УЗИ, данные об инфекциях спер-

моплазмы и АСАТ), а также наличие или отсутствие ретроградной эякуляции у пациентов [55].

Таким образом, по мнению исследователей, СД 1 может ухудшать мужскую фертильность и функции яичек, но определение его фактического воздействия на репродуктивную систему требует дальнейших исследований. В любом случае мужчины с СД 1 должны пройти полное гормональное, сперматологическое и ультразвуковое обследование, чтобы точнее определить фертильный потенциал и необходимость наблюдения за функциями яичек или их активной коррекции [55].

Данные литературы свидетельствуют о негативном влиянии СД 2 на мужскую репродукцию, однако причинно-следственные связи между мужским бесплодием и СД 2 не представляются такими явными и однозначными, как в случае СД 1, по причинам, описанным нами ранее. Более того, в доступной литературе не обнаружено ни одного метаанализа или систематического обзора, в которых анализировались бы причинно-следственные связи между СД 2 и мужским бесплодием.

При ретроспективном анализе результатов экстракорпорального оплодотворения и интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ЭКО/ИКСИ) у 318 бесплодных пар было установлено, что бесплодные мужчины с СД 2 имели значительно меньший объем сперматозоидов ($2,4 \pm 2,2$ против $2,7 \pm 1,2$ мл; $p < 0,01$) и значительно более низкую подвижность сперматозоидов по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин ($23,0 \pm 17,2$ против $29,7 \pm 15,3\%$, $p < 0,01$) [59]. В циклах ЭКО/ИКСИ обе группы показали сходные результаты по показателям двухъядерного (2PN) оплодотворения и высококоротных эмбрионов ($p > 0,05$). Кроме того, частота имплантации, клиническая частота наступления беременности и частота выкидышей также значимо не различались между группами ($p > 0,05$). Сделан вывод, что СД 2 у мужчин с бесплодием негативно влияет на качество эякулята, однако снижение его качества, очевидно, не приводит к достоверному ухудшению клинических результатов вспомогательных репродуктивных технологий [56].

В недавних исследованиях также показана потенциальная связь между метилированием ДНК в отцовских сперматозоидах и предрасположенностью к СД 2 у потомства, при этом идентифицировано 10 основных дифференциально метилированных генов, связанных с риском СД 2: IRS1, PRKCE, FTO, PPARGC1A, KCNQ1, ATP10A, GHR, CREB1, PRKAR1A и HNF1B [57]. Таким образом, полученные результаты позволяют хотя бы отчасти объяснить сложный механизм предрасположенности потомства к СД 2.

Анализируя доступные данные по мужскому бесплодию при СД 2, мы пришли к пониманию, что этот тип диабета также оказывает негативное влияние на мужскую репродукцию. Однако знания по указанной тематике пока не являются всесторонними, а потому выводы исследований относительно

наличия и механизмов причинно-следственной связи между СД 2 и мужским бесплодием не столь категоричны, как в случае с СД 1, в силу их гораздо большей мультифакторности, сложности и многогранности. СД 2 практически всегда сопровождается ожирением, метаболическим синдромом, дефицитом витамина D, мужским гипогонадизмом, сердечно-сосудистыми и другими коморбидными заболеваниями, которые патогенетически тесно переплетены с СД 2, но при этом каждое из них оказывает дополнительное негативное влияние на сперматогенез, не всегда напрямую связанное непосредственно с СД 2. В этой связи мы полагаем, что выявить и проанализировать изолированные патофизиологические репродуктивные эффекты, механизмы и причинно-следственные связи этих эффектов, характерные исключительно для СД 2, в большинстве случаев крайне сложно, а порой невозможно.

Доказательством нашей точки зрения могут служить результаты трех клинических исследований. Одно из них было проведено в Катаре в 2009 г. и показало, что распространенность первичного (16%) и вторичного (19,1%) бесплодия была значительно выше у мужчин с СД, при этом общая распространенность бесплодия у мужчин с СД 2 в стране составила 35,1% [12]. У пациентов с СД вторичное бесплодие встречалось чаще, чем первичное. Половина мужчин с СД и бесплодием имели избыточный вес (50,6%), а 29,1% страдали ожирением. Привычка к курению чаще встречалась у мужчин с СД и бесплодием (45,6%), чем у мужчин с СД и способностью к зачатию (33,6%). Многофакторный логистический регрессионный анализ подтвердил, что возраст ($p < 0,001$), курение (бывшие курильщики, $p = 0,003$, и нынешние курильщики, $p = 0,001$) и ожирение ($p < 0,001$) являются основными факторами высокого риска развития бесплодия у мужчин с СД 2. Другими сопутствующими факторами, связанными с бесплодием у этой группы мужчин, были артериальная гипертензия, эректильная дисфункция и варикоцеле [12].

В недавнем проспективном когортном исследовании с участием 40 мужчин с индексом массы тела более 25 кг/м^2 (18 человек с СД 2, 6 человек с предиабетом и 16 нормогликемических мужчин в качестве контрольной группы) L. Su и соавт. (2025) исходно и через три месяца проанализировали уровень репродуктивных гормонов, концентрацию и подвижность сперматозоидов, а также уровень метилирования ДНК сперматозоидов (с помощью MethylationEPIC BeadChip) и обнаружили, что у мужчин с СД 2 имел место более высокий уровень ФСГ крови, но уровень тестостерона крови и качество сперматозоидов не отличались от показателей здоровой контрольной группы [58]. Метилирование ДНК сперматозоидов стабильно выявлялось при повторном взятии проб через три месяца у мужчин с СД 2 и без него. В отличие от контрольной группы, у 96,5% мужчин

с СД 2 авторы выявили дифференциальное метилирование в 655 из 745 804 CpG-участков ДНК сперматозоидов. Онтологический анализ дифференциально метилированных локусов позволил выявить изменения генов, регулирующих синаптическую передачу сигналов, актин, цАМФ-зависимые пути и рецепторные пути, сопряженные с G-белком. При этом только в 24% проведенных тестов у мужчин с СД 2 и здоровых мужчин отмечалось совпадение локусов метилирования ДНК, связанных с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c). Это позволило авторам предположить, что дополнительные факторы, выходящие за рамки контроля гликемии, способствуют различиям в метилировании ДНК сперматозоидов, связанным с СД [58].

Аналогичные результаты, полученные из сводных наборов данных GWAS, представлены в исследовании M. Dai и соавт. (2022). Авторы применили метод менделевской рандомизации с двумя выборками исследования для изучения причинно-следственной связи между СД 2 и риском развития аномальных сперматозоидов в европейской популяции мужчин [59]. Ученые отобрали девять однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с СД 2, в качестве инструментальных переменных, а затем извлекли подходящие данные полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) для признака «аномальные сперматозоиды» у лиц европейского происхождения из открытой базы данных проекта IEU GWAS, которая включает 915 клинических случаев и 209 006 контрольных в качестве исходных данных. Результаты показали, что СД 2 может не приводить к более высокому риску генетического изменения сперматозоидов у европейских мужчин (отношение шансов 1,017, 95% ДИ 0,771–1,342, $p = 0,902$), поэтому только наличие СД 2 не способно объяснить более высокий риск формирования аномальных сперматозоидов у европейских мужчин с СД 2 [59]. Необходимы дальнейшие крупномасштабные доказательные исследования в данном направлении.

Современные возможности эмпирической фармакотерапии репродуктивных нарушений у мужчин с сахарным диабетом

Эмпирическая фармакотерапия при любом мужском бесплодии является по сути «терапией отчаяния», поскольку она применяется в тех случаях, когда в ходе всестороннего обследования бесплодного мужчины не выявлены сколь-нибудь значимые этиологические факторы патоспермии, а соответственно, остаются неизвестными или неуточненными патогенетические механизмы нарушения фертильности у конкретного пациента, фармакологическое воздействие на которые достоверно привело бы к улучшению параметров сперматогенеза. С учетом более выраженной гормонально-метаболической отягощенности бесплодных мужчин с СД по сравнению с бесплодными мужчинами без СД при проведении эмпирической фармакотерапии репродуктивных нарушений у этой категории паци-

ентов, очевидно, следует отдавать предпочтение тем лекарственным агентам, которые тестировались при репродуктивных нарушениях именно в условиях экспериментального или клинического СД.

Пробиотики

Лакто- и бифидобактерии – одни из наиболее часто используемых и хорошо изученных штаммов пробиотиков, которые могут снижать pH в кишечнике и значительно улучшать качество эякулята благодаря антиоксидантным и противовоспалительным свойствам и механизмам, регулирующим микрофлору кишечника [60], что подтверждено в метаанализах по данной тематике [61, 62]. *Bifidobacterium longum* оказывает многогранное антидиабетическое действие, а ее антиоксидантные и антиапоптотические свойства способствуют улучшению репродуктивной функции и регуляции уровня репродуктивных гормонов [63]. Соевое молоко, обогащенное *Lactobacillus casei* и омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами, у бесплодных самцов крыс с СД 1 увеличивает количество клеток Сертоли и клеток Лейдига в яичках и улучшает параметры спермы [64]. Комбинация лактобактерий, монтелукаста и метформина синергически уменьшает вызванное СД повреждение яичек, модулируя микробиом кишечника и снижая выраженность окислительного стресса [65]. В ряде рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировано, что добавки с пробиотиками значительно улучшают параметры сперматозоидов у бесплодных мужчин, включая концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов, на фоне заметного снижения уровня биомаркеров окислительного стресса. Это позволяет предположить, что пробиотики помогают восстановить окислительно-восстановительный гомеостаз в микросреде окружения сперматозоидов и улучшить гормональный фон мужчин [62, 66, 67]. Кроме того, синбиотическая терапия (комбинация пробиотиков и пребиотиков) показала положительный эффект в некоторых исследованиях, включая улучшение целостности ДНК сперматозоидов и качества хроматина [68]. С клинической точки зрения терапия на основе пробиотиков является недорогой, безопасной и потенциально эффективной фармакотерапевтической альтернативой для поддержания и улучшения качества эякулята как у мужчин с СД, так и у мужчин с идиопатическим бесплодием в целом. Тем не менее необходимы дальнейшие крупномасштабные клинические исследования для определения наиболее эффективных комбинаций штаммов и подтверждения их долгосрочной эффективности.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

Данная группа препаратов, как известно, является терапией первой линии для лечения эректильной дисфункции, в том числе диабетической, и включает в себя силденафил, тадалафил, варденафил,

уденафил, аванафил и т.д. [69]. Механизм действия препаратов этого класса заключается в ингибировании экспрессии фермента фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) в кавернозных телах, которое сопровождается повышением концентрации циклического гуанозинмонофосфата в гладкомышечных клетках сосудов полового члена, снижением внутриклеточного уровня Ca^{2+} и последующим расслаблением гладкой мускулатуры с увеличением кровотока в кавернозных телах, что приводит к индукции и поддержанию эрекции [69]. Ингибиторы ФДЭ-5 (иФДЭ-5) оказывают влияние на все элементы мужской половой и репродуктивной системы, в связи с чем за последние годы появились многочисленные публикации о позитивном влиянии этих препаратов в целом на параметры сперматогенеза и уровень репродуктивных гормонов у мужчин [70, 71]. В частности, систематический обзор 26 исследований, в которых рассмотрено прямое влияние иФДЭ-5 на параметры эякулята и репродуктивный гормональный профиль (16 исследований *in vivo* и 10 исследований *in vitro*) у мужчин, показал, что при пероральном приеме иФДЭ-5 в целом оказывают стимулирующее действие на подвижность сперматозоидов, в то время как другие параметры эякулята и репродуктивный гормональный профиль отражали разнонаправленную динамику. При этом стимулирующие подвижность сперматозоидов эффекты иФДЭ-5 были более выражены при длительном ежедневном приеме препаратов, чем при приеме по требованию [71].

Растительные соединения

Ресвератрол – легендарное полифенольное соединение, которое является известным мощным антиоксидантом. Он эффективно улучшал гликемический профиль крови у крыс с СД 1, а также количественные и качественные параметры сперматозоидов (общее количество, нормальная морфология, активность митохондриальной оболочки, необходимой для обеспечения движения сперматозоидов) [72]. У взрослых крыс в моделях СД, индуцированного стрептозотоцином и никотинамидом, ресвератрол увеличивал количество и подвижность сперматозоидов и оказывал дозозависимое положительное влияние на структурную целостность ДНК сперматозоидов по сравнению с группой, не получавшей лечения [73].

Другие фитоактивные вещества растительного происхождения (в частности, стевиозид, триптерин, силимарин, флоридзин, берберин, икариин, донгнотид, аукубин, полисахариды дендробиума и целый ряд прочих) также продемонстрировали защитный эффект при тестикулярных повреждениях, вызванных СД или воспалением [28, 42, 74, 75]. Механизмы, лежащие в основе их защитных эффектов, включают в себя ингибирование окислительного стресса и воспалительных процессов (например, регуляцию ядерных факторов NF-κB, Nrf2, пути AGEs/RAGE/Nox4), снижение апоптоза

и некроза, усиление эндогенной антиоксидантной защиты (например, повышение активности антиоксидантных ферментов и экспрессии белка Hsp70/90), а также улучшение целостности гематотестикулярного барьера [26, 76]. В некоторых случаях защитные эффекты в отношении яичек связаны с участием фитоагентов в регуляции функций микробиоты кишечника, как это наблюдается при применении флоридзина и донгнозида [77].

Другие лекарственные агенты

Показано, что прием цинка в сочетании с метформином восстанавливает гомеостаз цинка, активируя сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, тем самым усиливая стероидогенез и улучшая качество спермы у самцов мышей с СД 2 [78], а витамин D повышает эффективность метформина в отношении диабетической тестикулопатии [79]. Монтелукаст (антагонист цистеинил-лейкотриеновых рецепторов 1 типа) уменьшает повреждение яичек, ассоциированное с СД, благодаря противовоспалительным, антиоксидантным и аутофагирующим свойствам [80], а безафибрат (агонист α -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом) подавляет выраженность воспаления и окислительный стресс в тканях яичек, тем самым улучшая сперматогенез при СД [81]. Трописетрон (антагонист 5-гидрокситриптаминовых рецепторов) уменьшает выраженность воспаления в яичках в модели стрептозотацин-индуцированного СД 2 у самцов крыс [82]. При введении крысам с индуцированным СД ранолазин (новейший ингибитор позднего тока ионов натрия в клетки миокарда) в сочетании с рапамицином (ингибитор mTOR) и пиколином хрома также продемонстрировал выраженные защитные свойства от диабетического повреждения яичек благодаря активации аутофагии, подавлению окислительного стресса эндоплазматического ретикулума и апоптоза клеток яичек [83]. Комбинированное применение наночастиц оксида селена и метформина показало выраженное защитное действие против окислительного повреждения яичек, вызванного стрептозотацин-индуцированным СД у самцов крыс. Механизм этого действия включал в себя подавление окислительно-восстановительного дисбаланса спермоплазмы, усиление экспрессии ядерного фактора эритроидного происхождения 2, связанного с фактором 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) – фактора транскрипции, играющего ключевую роль в регуляции клеточной защиты от окислительного стресса, токсичных веществ и воспалительных процессов, что приводило к улучшению качества сперматозоидов [84]. Аналогичные результаты, улучшающие стероидогенез и сперматогенез самцов крыс Wistar со стрептозотацин-индуцированным СД, были получены при монотерапии наночастицами оксида цинка [85]. Таким образом, наночастицы оксида селена и цинка демонстрируют многообещающий защитный эффект от окислительного повреждения

яичек, вызванного СД, а экспериментальные данные подтверждают роль этих наночастиц в улучшении качества эякулята, что подчеркивает их потенциальную ценность в качестве вспомогательных средств при лечении нарушений мужской репродуктивной функции, связанных с СД [86].

Заключение

Обзор современных данных литературы подтвердил негативное влияние СД, независимо от его метаболического типа, на мужскую репродуктивную функцию. Первым и основным триггером развития данных репродуктивных нарушений при СД 1 является гипергликемия, а при СД 2 – инсулинорезистентность. Эти нарушения по мере прогрессирования заболевания запускают целый каскад специфических патофизиологических механизмов, приводящих в итоге к развитию характерного для СД поражения ткани яичек в виде диабетической тестикулопатии, при которой количество, подвижность, морфология и все витальные функции сперматозоидов повреждаются как напрямую, так и косвенно через выраженные нарушения клеточного микроокружения первичных зародышевых клеток (сперматогоний) – структуры и функций гематотестикулярного барьера и высокоспециализированных клеток Сертоли и Лейдига. Между мужским бесплодием и СД 1 прослеживаются четкие значимые причинно-следственные связи, в то время как при СД 2 они не столь очевидны, поскольку СД 2, в отличие от СД 1, практически всегда отягощен коморбидными состояниями (ожирение, метаболический синдром, мужской гипогонадизм, сердечно-сосудистая и другие ассоциированные с диабетом патологии), при этом патогенетически каждое из них тесно взаимосвязано с СД 2, но может оказывать дополнительное негативное влияние на структуру и функции яичек. Вычленив и оценить воздействие исключительно СД 2 на мужскую репродукцию крайне сложно, для более точной оценки этой взаимосвязи необходимы новые крупномасштабные клинические исследования. Наконец, с учетом сложных механизмов патогенеза бесплодия и более выраженной гормонально-метаболической отягощенности бесплодных мужчин с любым типом СД по сравнению с бесплодными мужчинами без диабета, для их эмпирической фармакотерапии бесплодия целесообразно использовать только те лекарственные агенты, которые целенаправленно тестировались в условиях экспериментального или клинического СД и при этом доказали свою эффективность в отношении репродукции (пробиотики, иФДЭ-5, растительные агенты-антиоксиданты, наночастицы оксида селена и цинка). Современные научные данные, отраженные в литературном обзоре, создают основу для персонализированной терапии и требуют безусловного междисциплинарного взаимодействия эндокринологов, урологов-андрологов и репродуктологов при ведении бесплодных мужчин с СД. 🌐

Литература

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2002; 45 (Suppl. 1): S17–S38.
2. Lima J.E., Moreira N.C., Sakamoto-Hojo E.T. Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: from risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen*. 2022; 874–875: 503437.
3. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J*. 2019; 41 (2): 255–323.
4. Khalid M., Petroianu G., Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: mechanisms and perspectives. *Biomolecules*. 2022; 12 (4): 542.
5. Lovic D., Piperidou A., Zografou I., et al. The growing epidemic of diabetes mellitus. *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2020; 18 (2): 104–109.
6. Ceraolo C., Rubano A., Gabrielsen J.S. Obesity and male infertility: true, true, and unrelated? *Semin. Reprod. Med*. 2023; 41 (3-04): 70–79.
7. Minhas S., Bettocchi C., Boeri L., et al. European Association of Urology Guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. *Eur. Urol*. 2021; 80 (5): 603–620.
8. Levine H., Jørgensen N., Martino-Andrade A., et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2017; 23 (6): 646–659.
9. Campbell J.M., Lane M., Owens J.A., Bakos H.W. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online*. 2015; 31 (5): 593–604.
10. Graziani A., Scafa R., Grande G., Ferlin A. Diabetes and male fertility disorders. *Mol. Aspects Med*. 2024; 99: 101303.
11. Lotti F., Maggi M. Effects of diabetes mellitus on sperm quality and fertility outcomes: clinical evidence. *Androl*. 2023; 11 (2): 399–416.
12. Bener A., Al-Ansari A.A., Zirie M., Al-Hamaq A.O. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? *Int. Urol. Nephrol*. 2009; 41 (4): 777–784.
13. La Vignera S., Calogero A.E., Condorelli R., et al. Andrological characterization of the patient with diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol*. 2009; 34 (1): 1–9.
14. Maresch C.C., Stute D.C., Alves M.G., et al. Diabetes-induced hyperglycemia impairs male reproductive function: a systematic review. *Hum. Reprod. Update*. 2018; 24 (1): 86–105.
15. Huang R., Chen J., Guo B., et al. Diabetes-induced male infertility: potential mechanisms and treatment options. *Mol. Med*. 2024; 30 (1): 11.
16. Barkabi-Zanjani S., Ghorbanzadeh V., Aslani M., et al. Diabetes mellitus and the impairment of male reproductive function: possible signaling pathways. *Diabetes Metabol. Syndr*. 2020; 14 (5): 1307–1314.
17. Ozougwu J.C., Obimba K.C., Belonwu C.D., Unakalamba C.B. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J. Physiol. Pathophysiol*. 2013; 4 (4): 46–57.
18. Zhang W., Tong L., Jin B., Sun D. Diabetic testicular dysfunction and spermatogenesis impairment: mechanisms and therapeutic prospects. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2025; 16: 1653975.
19. Koshy R.R., Kumar A.A., Maliyil B.T., et al. Antidiabetic pharmacotherapy aiding in fertility restoration: an integrative review of current evidence. *Middle East Fertility Society J*. 2026; 31 (1): 25.
20. Mai Z., Yang D., Wang D., et al. A narrative review of mitochondrial dysfunction and male infertility. *Transl. Androl. Urol*. 2024; 13 (9): 2134–2145.
21. Тюзиков И.А. Мужская контрацепция: прошлое, настоящее, будущее. Ярославль, 2024. URL: https://uroweb.ru/sites/default/files/Tyuzikov_IA_Muzhskaya_kontratspciya_2024.pdf (дата обращения: 06.02.2026).
22. Ayad B., Omolaoye T.S., Louw N., et al. Oxidative stress and male infertility: evidence from a research perspective. *Front. Reprod. Health*. 2022; 4: 822257.
23. Dena S.M., Adeleye A.O., Mohlala K., et al. The impact of diabetes mellitus-related oxidative stress on male fertility: a review. *J. Diabetes*. 2025; 17 (10): e70157.
24. Service C.A., Puri D., Al Azzawi S., et al. The impact of obesity and metabolic health on male fertility: a systematic review. *Fertil. Steril*. 2023; 120 (6): 1098–1111.
25. Jiao N., Chen Y., Zhu Y., et al. Protective effects of catalpol on diabetes mellitus-induced male reproductive damage via suppression of the AGEs/RAGE/Nox4 signaling pathway. *Life Sci*. 2020; 256: 116736.
26. Yaribeygi H., Maleki M., Sathyapalan T., et al. Anti-inflammatory potentials of incretin-based therapies used in the management of diabetes. *Life Sci*. 2020; 241: 117152.
27. Nethengwe M., Okaiyeto K., Opuwari C.S., Oguntibeju O.O. The role of hyperglycaemia, oxidative stress, and inflammation in diabetes-related male infertility: Therapeutic properties of medicinal plants. *J. HerbMed. Pharmacol*. 2025; 14 (3): 265–276.
28. Lu X., Huang Y., Zhang H., Zhao J. Effect of diabetes mellitus on the quality and cytokine content of human semen. *J. Reprod. Immunol*. 2017; 123: 1–2.

29. Hao Y., Yang Z., Feng Y., et al. Inflammation-mediated effects of diabetes mellitus on male fertility: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2025; 16: 1600565.
30. Madonna R., Balistreri C.R., Geng Y.J., De Caterina R. Diabetic microangiopathy: pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul. Pharmacol.* 2017; 90: 1–7.
31. Long L., Qiu H., Cai B., et al. Hyperglycemia induced testicular damage in type 2 diabetes mellitus rats exhibiting microcirculation impairments associated with vascular endothelial growth factor decreased via PI3K/Akt pathway. *Oncotarget*. 2018; 9 (4): 5321.
32. Badejogbin O.C., Chijioke-Agu O.E., Olubiyi M.V., Agunloye M.O. Pathogenesis of testicular dysfunction in diabetes: exploring the mechanism and therapeutic interventions. *J. Assisted. Reprod. Gen.* 2025; 42 (2): 367–379.
33. Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Проблемы мужского гипогонадизма при сахарном диабете 2 типа: факты доказательной медицины и реальной клинической практики. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020; 4 (6): 364–371.
34. Oghbaei H., Fattahi A., Hamidian G., et al. A closer look at the role of insulin for the regulation of male reproductive function. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2021; 300: 113643.
35. Калинин С.Ю., Тюников И.А. Практическая андрология. Руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2009.
36. Khorrami A., Ghanbarzadeh S., Ziaee M., et al. Dietary cholesterol and oxidised cholesterol: effects on sperm characteristics, antioxidant status and hormonal profile in rats. *Androl.* 2015; 47 (3): 310–317.
37. Cheng C.Y., Mruk D.D. The blood-testis barrier and its implications for male contraception. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64 (1): 16–64.
38. Wanjari U.R., Gopalakrishnan A.V. Blood-testis barrier: a review on regulators in maintaining cell junction integrity between Sertoli cells. *Cell Tissue Res.* 2024; 396 (2): 157–175.
39. Wei J., Lu X., Bao X., et al. Aucubin supplementation alleviate diabetes induced-disruption of blood-testis barrier and testicular damage via stabilizing cell junction integrity. *Eur. J. Pharmacol.* 2023; 938: 175430.
40. Song K., Yang X., An G., et al. Targeting APLN/APJ restores blood-testis barrier and improves spermatogenesis in murine and human diabetic models. *Nat. Commun.* 2022; 13 (1): 7335.
41. Rindone G.M., Gorga A., Pellizzari E.H., et al. Postnatal metformin treatment alters rat Sertoli cell proliferation and daily sperm production. *Androl.* 2021; 9 (3): 965–976.
42. Alves M.G., Martins A.D., Cavaco J.E., et al. Diabetes, insulin-mediated glucose metabolism and Sertoli/blood-testis barrier function. *Tissue Barriers.* 2013; 1 (2): e23992.
43. Chen Z.F., Shen Y.F., Gao D.W., et al. Metabolic pathways and male fertility: exploring the role of Sertoli cells in energy homeostasis and spermatogenesis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2025; 329 (1): E160–E178.
44. Ribeiro J.C., Martins A.D., Jarak I., et al. Exenatide and dapagliflozin combination enhances Sertoli cell secretion of key metabolites for spermatogenesis. *Biomedicines.* 2022; 10 (5): 1115.
45. Tavares R.S., Portela J.M.D., Sousa M.I., et al. High glucose levels affect spermatogenesis: an in vitro approach. *Reprod. Fertil. Dev.* 2017; 29 (7): 1369–1378.
46. Chen H., Murray E., Sinha A., et al. Dissecting mammalian spermatogenesis using spatial transcriptomics. *Cell Rep.* 2021; 37 (5): 109915.
47. Ermetici F., Donadio F., Iorio L., et al. Peripheral insulin-like factor 3 concentrations are reduced in men with type 2 diabetes mellitus: effect of glycemic control and visceral adiposity on Leydig cell function. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 161 (6): 853–859.
48. Zhao Y.T., Qi Y.W., Hu C.Y., et al. Advanced glycation end products inhibit testosterone secretion by rat Leydig cells by inducing oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *Int. J. Mol. Med.* 2016; 38 (2): 659–665.
49. Tahara N., Imaizumi T., Takeuchi M., Yamagishi S. Insulin resistance is an independent correlate of high serum levels of advanced glycation end products (AGEs) and low testosterone in non-diabetic men. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2010; 3 (4): 262–265.
50. Pergialiotis V., Prodromidou A., Frountzas M., et al. Diabetes mellitus and functional sperm characteristics: A meta-analysis of observational studies. *J. Diabetes Its Complicat.* 2016; 30 (6): 1167–1176.
51. Zhu J.Z., Dong X.Y., Liang J.J., et al. Effects of diabetes mellitus on semen quality in adult men: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2017; 10 (8): 11290–11303.
52. Delbarba A., Anelli V., Bambini F., et al. Type 1 diabetes mellitus and sperm quality: A case-control study. *Androl.* 2025; 13 (2): 208–216.
53. La Vignera S., Condorelli R.A., Di Mauro M., et al. Reproductive function in male patients with type 1 diabetes mellitus. *Androl.* 2015; 3 (6): 1082–1087.
54. Condorelli R.A., La Vignera S., Mongioi L.M., et al. Diabetes mellitus and infertility: Different pathophysiological effects in type 1 and type 2 on sperm function. *Front. Endocrinol.* 2018; 9: 268.
55. Facondo P., Di Lodovico E., Delbarba A., et al. The impact of diabetes mellitus type 1 on male fertility: systematic review and meta-analysis. *Androl.* 2022; 10 (3): 426–440.
56. Wang R., Zhang Y., Li H., et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on sperm quality and outcomes of assisted reproductive techniques in infertile male patients. *Front. Endocrinol.* 2025; 16: 1692746.

57. Chen X., Lin Q., Wen J., et al. Whole genome bisulfite sequencing of human spermatozoa reveals differentially methylated patterns from type 2 diabetic patients. *J. Diabetes Invest.* 2020; 11 (4): 856–864.
58. Su L., Dreyfuss J.M., Ferraz Bannitz R., et al. Type 2 diabetes impacts DNA methylation in human sperm. *Clin. Epigenetics.* 2025; 17 (1): 49.
59. Dai M., Guo W., Zhu S., et al. Type 2 diabetes mellitus and the risk of abnormal spermatozoa: a Mendelian randomization study. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 1035338.
60. Kaltsas A., Pournaras S., Giannakodimos I., et al. Probiotics as microbiome modulators in male infertility: rethinking dysbiosis across the gut-testis axis. *J. Pers. Med.* 2026; 16 (2): 99.
61. Hengky A., Putranata H., Telium H.D., et al. Probiotic supplementation improved sperm parameters in idiopathic infertility male: a systematic review and meta-analysis. *Urología Colombiana.* 2026; 35 (1): 39–48.
62. Oliveira L.C.S.L., Costa E.C., Martins F.D.G., et al. Probiotics supplementation in the treatment of male infertility: a systematic review. *JBRA Assist. Reprod.* 2024; 28 (2): 341–348.
63. Ansari Z., Maleki M.H., Roohy F., et al. Protective effects of artichoke extract and *Bifidobacterium longum* on male infertility in diabetic rats. *Biochem. Biophys. Rep.* 2024; 40: 101834.
64. Bayat M., Koohpeyma F., Montazeri-Najafabady N., et al. The effects of modest intake of soy milk enriched with *Lactobacillus casei* and omega-3 on the testis parameters in diabetic rats: a stereological study. *Int. Urol. Nephrol.* 2025; 57 (4): 1123–1133.
65. El-Baz A.M., Shata A., Hassan H.M., et al. The therapeutic role of lactobacillus and montelukast in combination with metformin in diabetes mellitus complications through modulation of gut microbiota and suppression of oxidative stress. *Int. Immunopharmacol.* 2021; 96: 107757.
66. Marette C., Cavallini G. The association of a probiotic with a prebiotic (Flortec, Bracco) to improve the quality/quantity of spermatozoa in infertile patients with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a pilot study. *Andrology.* 2017; 5 (3): 439–444.
67. Helli B., Kavianpour M., Ghaedi E., et al. Probiotic effects on sperm parameters, oxidative stress index, inflammatory factors and sex hormones in infertile men. *Hum. Fertil. (Camb.).* 2022; 25 (3): 499–507.
68. Abbasi B., Abbasi H., Niroumand H. Synbiotic (FamiLact) administration in idiopathic male infertility enhances sperm quality, DNA integrity, and chromatin status: A triple-blinded randomized clinical trial. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2021; 19 (3): 235–244.
69. Pyrgidis N., Mykoniatis I., Haidich A.B., et al. Effect of phosphodiesterase-type 5 inhibitors on erectile function: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *BMJ Open.* 2021; 11 (8): e047396.
70. Kaltsas A., Dimitriadis F., Zachariou A., et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in male reproduction: molecular mechanisms and clinical implications for fertility management. *Cells.* 2025; 14 (2): 120.
71. Mostafa T., Alghobary M., Hanafy N.S., Abosief A. Oral phosphodiesterase type 5 inhibitors and male reproductive potential: an overview. *Sexual Medicine Reviews.* 2023; 11 (3): 240–252.
72. Simas J.N., Mendes T.B., Paccola C.C., et al. Resveratrol attenuates reproductive alterations in type 1 diabetes-induced rats. *Int. J. Exp. Pathol.* 2017; 98 (6): 312–328.
73. Bahmanzadeh M., Goodarzi M.T., Rezaei Farimani A., et al. Resveratrol supplementation improves DNA integrity and sperm parameters in streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetic rats. *Androl.* 2019; 51 (8): e13313.
74. Ashour A.M. Propolis attenuates diabetes-induced testicular injury by protecting against DNA damage and suppressing cellular stress. *Front. Pharmacol.* 2024; 15: 1416238.
75. Elshafey M., Erfan O.S., Risha E., et al. Protective effect of Stevia on diabetic induced testicular damage: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2023; 27 (22): 11039–11056.
76. Faheem H., Alawadhi R., Basha E.H., et al. Ameliorating immune-dependent inflammation and apoptosis by targeting TLR4/ MYD88/NF- κ B pathway by celastrol mitigates the diabetic reproductive dysfunction. *Physiol. Genomics.* 2025; 57 (3): 103–114.
77. Liu L., Shu A., Zhu Y., et al. Cornuside alleviates diabetes mellitus-induced testicular damage by modulating the gut microbiota. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2021; 2021: 5301942.
78. Li H., Zhang M., Ma J., et al. Zinc combined with metformin corrects zinc homeostasis and improves steroid synthesis and semen quality in male type 2 diabetic mice by activating PI3K/AKT/mTOR pathway. *Biol. Trace Elem. Res.* 2025; 203 (9): 4659–4670.
79. Odetayo A.F., Abdulrahim H.A., Yusuf A.M., et al. Combination therapy with vitamin D and metformin: a potential approach to mitigate testicular dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Reprod. Sci.* 2024; 31 (12): 3795–3807.
80. Awad A.M., Elshaer S.L., Gangaraju R., et al. CysLTR1 antagonism by montelukast can ameliorate diabetes-induced aortic and testicular inflammation. *Int. Immunopharmacol.* 2023; 125 (Pt. A): 111127.
81. Mu Y., Luo L.B., Wu S.J., et al. Bezafibrate alleviates diabetes-induced spermatogenesis dysfunction by inhibiting inflammation and oxidative stress. *Heliyon.* 2024; 10 (6): e28284.
82. Naderi R., Pourheydar B., Moslehi A. Tropisetron improved testicular inflammation in the streptozotocin-induced diabetic rats: The role of toll-like receptor 4 (TLR4) and mir146a. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2023; 37 (3): e23272.
83. Samaha M.M., Nour O.A. Ranolazine ameliorates T1DM-induced testicular dysfunction in rats; role of NF- κ B/TXNIP/ GSDMD-N/IL-18/Beclin-1 signaling pathway. *Eur. J. Pharmacol.* 2024; 977: 176744.

84. Ebokaiwe A.P., Obeten K.E., Okori S.O., et al. Co-administration of selenium nanoparticles and metformin abrogate testicular oxidative injury by suppressing redox imbalance, augmenting sperm quality and Nrf2 protein expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 2020; 198 (2): 544–556.
85. El-Behery E.I., El-Naseery N.I., El-Ghazali H.M., et al. The efficacy of chronic zinc oxide nanoparticles using on testicular damage in the streptozotocin-induced diabetic rat model. *Acta Histochem.* 2019; 121 (1): 84–93.
86. Shaman A.A., Zidan N.S., Atteia H.H., et al. Arthrospira platensis nanoparticles defeat against diabetes-induced testicular injury in rat targeting, oxidative, apoptotic, and steroidogenesis pathways. *Androl.* 2022; 54 (8): e14456.

Male Reproductive Disorders in Diabetes Mellitus: Pathophysiological Mechanisms, Causal Relationships, and Possibilities of Empirical Pharmacotherapy

I.A. Tyuzikov, PhD¹, E.A. Grekov², A.V. Smirnov³

¹ 'Tandem Plus' Medical Center, Yaroslavl

² 'Hormone Life' Clinic, Moscow

³ City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg

Contact person: Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

Aim. To summarize current data on the main pathophysiological mechanisms, causal relationships of reproductive disorders in men and diabetes mellitus (DM) and the possibilities of empirical pharmacotherapy of diabetes-induced male infertility.

Key points. In DM-1, the trigger of male reproductive disorders is hyperglycemia, and in DM-2 – insulin resistance, which further induce glucose toxicity. Glucose toxicity causes cascading inclusion of common universal pathophysiological mechanisms in the further pathogenesis of damage to the male reproductive system: oxidative stress and mitochondrial dysfunction; chronic subclinical low-intensity inflammation mediated by cytokines; accumulation of terminal glycation products of proteins and lipids in the testicles; endothelial dysfunction (ischemia and hypoxia) of the testicles; neuronal dysfunction (glycolysis stress of neurons, neuropathy) of the reproductive system; hormonal mechanisms of dysregulation of spermatogenesis, which cause both direct damage to spermatozoa (decrease in the number, mobility, normal morphology, fertilizing ability of germ cells) and their indirect damage due to changes in the microenvironment of spermatogonias (structural and functional disorders of the hemato-testicular barrier, damage and dysfunction of Sertoli and Leydig cells). All this leads to the development of diabetes-induced testiculopathy, which is the main manifestation of testicular dysfunction in DM. At the same time, there is a point of view that DM-1 seems to have a greater negative effect on the progressive motility of spermatozoa and is associated with a higher frequency of detection of antisperm antibodies in semen, while DM-2 is more closely associated with a decrease in sperm concentration and an increase in the proportion of spermatozoa of late apoptotic reactions. Some differences between the types of DM can be seen when considering causal relationships between them and male infertility. In DM-1, these links are quite clear and convincing, in DM-2 they are not so obvious, since DM-2, unlike DM-1, is almost always a comorbid disease. It is accompanied by obesity, metabolic syndrome, vitamin D deficiency, male hypogonadism, cardiovascular and other associated diseases, which are pathogenetically closely intertwined with DM-2, but each of them has an additional negative pathophysiological effect on spermatogenesis. In this regard, it is extremely difficult in most cases, and sometimes impossible, to analyze isolated pathophysiological reproductive effects, mechanisms, and causal relationships of these effects, which are unique to DM-2. Due to the more pronounced hormonal and metabolic burden of infertile men with diabetes, for their empirical pharmacotherapy of reproductive disorders, preference should be given to medicinal agents with proven reproductive activity specifically for diabetes (in particular, probiotics, phosphodiesterase type 5 inhibitors, herbal antioxidants, selenium and zinc oxide nanoparticles).

Conclusion. A literature review confirmed the negative effect of diabetes, regardless of its metabolic type, on male reproductive function. Due to the existing gaps in our understanding of the nature of the causal relationship between male infertility and DM-2, further large-scale evidence-based clinical studies are needed. Nevertheless, the information presented in the review creates a pathogenetic basis for personalized therapy and requires interdisciplinary collaboration between endocrinologists, andrologist urologists, and reproductologists in the management of infertile men with diabetes.

Keywords: male reproductive disorders, male infertility, diabetes mellitus, diabetic testiculopathy, pathophysiological mechanisms, causal relationships, empirical pharmacotherapy



Министерство здравоохранения РФ
Федеральное медико-биологическое агентство
Союз реабилитологов России



**Российский
конгресс
с международным
участием**

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

14–15 декабря 2026 г.

Место проведения:

г. Москва, пл. Евразии, д. 2, Гостиница «Славянская»

Подробная информация на сайте:
frmcongress.ru

Информационная поддержка:

Политехника



CON-MED.RU

Медицинский
оффорит

МЕДВОРУМ



МЕД-ТЕКСТ



Технический организатор:
ООО «МЦРК»

¹ Медицинский центр
«Тандем Плюс»,
Ярославль

² Клиника
Hormone Life,
Москва

³ Городская
клиническая
больница № 31,
Санкт-Петербург

Репродуктивные эффекты современных гипогликемических препаратов у бесплодных мужчин с сахарным диабетом 2 типа

И.А. Тюзиков, к.м.н.¹, Е.А. Греков², А.В. Смирнов³

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

Для цитирования: Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Репродуктивные эффекты современных гипогликемических препаратов у бесплодных мужчин с сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (31): 22–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-31-22-38

Цель. Систематизировать известные репродуктивные эффекты современных гипогликемических препаратов у бесплодных мужчин с сахарным диабетом 2 типа (СД 2).

Основные положения. Обзор данных литературы показал, что все группы современных гипогликемических лекарственных препаратов в целом демонстрируют убедительное позитивное влияние на сперматогенную и эндокринную функции яичек у мужчин с репродуктивными нарушениями на фоне СД 2.

Наиболее изучены с точки зрения эффективности и безопасности для репродуктивной функции самые первые современные препараты для коррекции углеводных нарушений при СД 2 из класса инкретиномиметиков – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). Во всех проведенных исследованиях и метаанализах лечение арГПП-1 мужчин с СД 2 было связано со значимыми благоприятными изменениями репродуктивного и гормонального профилей на фоне одновременного заметного улучшения системных метаболических параметров (инсулинорезистентность, ожирение, функциональный мужской гипогонадизм), ассоциированных с СД 2 и оказывающих независимое влияние на мужскую фертильность. Эти данные однозначно отражают потенциальную роль и многообещающую фармакотерапевтическую стратегию применения арГПП-1 в лечении мужской репродуктивной дисфункции, связанной с нарушениями обмена веществ, прежде всего ожирением и СД 2. Кроме того, данная группа гипогликемических (сахароснижающих) лекарственных препаратов демонстрирует дополнительные позитивные эффекты в отношении поддержания и улучшения эректильной функции у этой категории пациентов.

Доступные данные относительно репродуктивных эффектов глиптинов – ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), представителей класса инкретиномиметиков с 20-летней практикой лечения СД 2, до сих пор малочисленны и неоднозначны, а систематические обзоры и метаанализы по этой теме отсутствуют. Одни исследователи декларируют отсутствие воздействия этих препаратов на мужскую репродуктивную дисфункцию при СД 2, другие заявляют о достоверном улучшении сперматогенеза на фоне повышения сывороточных уровней общего тестостерона, что обусловлено антиоксидантными, антиапоптотическими и противовоспалительными свойствами иДПП-4 в отношении специфической диабетической тестикулопатии. Поэтому пока нельзя сделать какие-либо однозначные выводы относительно репродуктивных эффектов иДПП-4 и возможностей применения у пациентов с ожирением и СД 2 с функциональным гипогонадизмом и нарушениями фертильности. Необходимы дальнейшие исследования для получения четкой и всесторонней объективной информации о влиянии этих препаратов на мужскую репродуктивную и эндокринную системы.

Немногочисленные исследования репродуктивных эффектов глифлозинов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) – позволяют сделать предварительный вывод о том, что данный класс лекарственных препаратов в целом обладает достоверным защитным эффектом в отношении мужской фертильности благодаря гонадотропным защитным механизмам (антиоксидантному, противовоспалительному, антиапоптотическому, энергообеспечивающему, ДНК-репаративному). В единственном доступном метаанализе подтверждены не только достаточно высокая безопасность иНГЛТ-2 в отношении репродуктивной функции, но и их большой фармакотерапевтический потенциал для лечения мужского бесплодия при СД 2 в будущем. Твинкретины – двойные агонисты рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и ГПП-1 – самые новые сахароснижающие препараты, однако в немногочисленных исследованиях оценки их репродуктивных аспектов убедительно показано, что они оказывают опосредованное благоприятное влияние на мужскую фертильность благодаря снижению веса, ликвидации инсулинорезистентности, снижению выраженности ароматизации тестостерона в эстрогены в жировой ткани. Кроме того, эти препараты улучшают андрогенный статус бесплодных мужчин с ожирением и СД 2 путем снижения уровня глобулина, связывающего половые гормоны, и последующего повышения уровня общего и свободного тестостерона. Как и арГПП-1, твинкретины демонстрируют высокий потенциал в отношении улучшения эректильной функции у данной сложной категории пациентов.

Заключение. С учетом «омоложения» СД 2 пациентам с этим заболеванием на фоне гипогликемической терапии необходимо одновременно корректировать репродуктивную дисфункцию, ассоциированную с СД 2 и коморбидными состояниями (ожирением, метаболическим синдромом, функциональным гипогонадизмом), поэтому крайне важно, чтобы медикаментозная терапия СД 2 не усугубляла имеющиеся нарушения фертильности. В обзоре показано, что в целом все группы современных гипогликемических препаратов демонстрируют высокий профиль безопасности для репродуктивного и эндокринного статусов бесплодных мужчин с СД 2. Однако настоятельно требуется подтверждение выявленных репродуктивных эффектов в крупных рандомизированных клинических исследованиях на людях. Особенно это касается иДПП-4, иНГЛТ-2 и твинкретинов, так как данные относительно этих групп весьма ограничены и носят в основном экспериментальный характер, за исключением единичных клинических исследований, в то время как репродуктивный потенциал арГПП-1 изучен лучше и шире освещен в современной научной литературе.

Ключевые слова: мужская репродуктивная дисфункция, мужское бесплодие, сахарный диабет, гипогликемические препараты, инкретиномиметики, глиптины, глифлозины, твинкретины

Введение

Сахарный диабет (СД) сопровождает человечество на протяжении тысячелетий, однако со времен самых первых описаний этого заболевания и до наших дней научные представления о распространенности, патофизиологии, осложнениях и методах лечения СД, которым страдает все больше людей во всем мире, значительно расширились [1]. В настоящее время СД наиболее часто классифицируют как СД типа 1 (СД 1), который развивается на основе иммунного разрушения β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, и СД типа 2 (СД 2), связанный с инсулинорезистентностью и относительной недостаточностью β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Наибольшее число людей в мире (около 95%) страдают СД 2, а на долю СД 1 приходится менее 5% всех случаев СД [2]. По имеющимся оценкам, в 2021 г. распространенность СД в мире составляла 6,1%, то есть им страдали 529 млн человек, а в некоторых

регионах этот показатель достигал 12,3% [3]. Кроме того, согласно статистическим данным, в 2021 г. еще у 464 млн человек была нарушена толерантность к глюкозе, а у 298 млн – толерантность к глюкозе натошак, оба этих состояния классифицируют как предиабет [3]. Мировая пандемия СД продолжает набирать обороты, и, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2050 г. им будут страдать 1,31 млрд человек, а распространенность заболевания превысит 10% в двух макрорегионах мира (16,8% в Северной Африке и на Ближнем Востоке и 11,3% в Латинской Америке и странах Карибского бассейна) [4].

Общезвестно, что СД повышает смертность от всех причин, в основном от сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, а также способствует развитию множества других патологий, ведущих к глубокой инвалидизации пациентов [5]. Предиабет также способствует повышенному риску сердечно-сосудистых

заболеваний [6]. Таким образом, мировая пандемия СД, если ее не остановить, продолжит угрожать здоровью населения Земли и создавать серьезные проблемы для систем общественного здравоохранения по всему миру.

За последние 50 лет мы стали свидетелями стремительного накопления новых фундаментальных знаний о патофизиологии СД 1 и СД 2, что привело к революционным изменениям в подходах к лечению этого заболевания. Благодаря разработке и внедрению в широкую клиническую практику новых групп современных сахароснижающих лекарственных препаратов, обладающих не только уникальными механизмами гипогликемического действия, но и другими позитивными метаболическими эффектами, современная фармакотерапия СД стала максимально персонализированной, а потому высокоэффективной для подавляющего большинства пациентов.

Строгий постоянный контроль гликемии по-прежнему остается краеугольным камнем в лечении любого типа СД. Наиболее частые осложнения заболевания (нейропатия, нефропатия, ретинопатия, микро- и макрососудистые поражения и другие) хорошо изучены. На этом фоне в настоящее время все большее внимание уделяется изучению ассоциированных с СД поражений мужской репродуктивной системы, морфологическим субстратом которых, по мнению большинства экспертов, выступает диабетическая тестикулопатия, сочетающая патоморфологические изменения в ткани яичек со сперматогенной и эндокринной дисфункцией [7, 8]. Такой интерес ученых обусловлен целым рядом факторов. Во-первых, сегодня мы живем в условиях молчаливой мировой пандемии как мужского бесплодия, так и СД в целом [2, 3, 7, 8]. Во-вторых, СД и особенно СД 2 ускоренными темпами «молодеют», что затрудняет естественную реализацию репродуктивного потенциала мужчин молодого и среднего возраста с учетом негативного влияния заболевания на мужскую фертильность [7, 8]. В-третьих, лечение любого типа СД является пожизненным, и отменять или заменять назначенные эндокринологом антидиабетические препараты нельзя, поскольку это чревато развитием тяжелой декомпенсации углеводного обмена и увеличением количества острых и хронических осложнений заболевания, включая состояния, напрямую угрожающие жизни пациента. Поэтому все мероприятия по лечению нарушений фертильности и репродуктивной реабилитации у мужчины с СД уролог-андролог проводит на фоне соответствующей специфической гипогликемической терапии, индивидуально подобранной врачом-эндокринологом в зависимости от типа СД. В связи с этим уролог-андролог должен иметь достоверную информацию о влиянии современных гипогликемических препаратов на репродуктивные и эндокринные функции яичек [9].

Цель обзора – систематизировать известные репродуктивные эффекты современных гипогликемических препаратов у бесплодных мужчин с СД 2.

Общий обзор доступных гипогликемических (сахароснижающих) лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета обоих типов

К настоящему времени для коррекции нарушений углеводного обмена при СД 1 и СД 2 разработаны и внедрены в широкую клиническую практику различные группы гипогликемических лекарственных препаратов, различающиеся между собой прежде всего механизмами гипогликемического эффекта (табл. 1) [10]. В таблице 1 все гипогликемические препараты условно разделены по времени их внедрения в рутинную клиническую практику лечения СД на две большие группы «старых» и «новых» средств.

Открытие инсулина и разработка препаратов для лечения СД стали одним из самых значимых прорывов в медицине XX века [11, 12]. До этого СД считали смертельным неизлечимым заболеванием, а пациентов ожидало мучительное истощение и коматозное состояние. Первый укол экстракта инсулина сделали 14-летнему мальчику Леонарду Томпсону, больному СД 1, 11 января 1922 г. Первая доза была плохо очищена и вызвала аллергическую реакцию. Однако после усовершенствования метода очистки Д. Коллипом вторая инъекция привела к улучшению состояния: уровень глюкозы в крови мальчика нормализовался, он вышел из комы и продолжил жить. В 1923 г. Ф.Г. Бантинг и Д.Д.Р. Маклеод за открытие инсулина были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине. Ф.Г. Бантинг поделил свою часть премии с Ч. Бестом, а Д.Д.Р. Маклеод — с Д. Коллипом, разработавшим метод очистки инсулина [11, 12]. В 1946 г. датский ученый Г.Х. Хагедорн создал первый инсулин длительного действия – нейтральный протамин Хагедорна, используя протамин в качестве пролонгатора. Это был самый применяемый инсулин в мире, пока в 1963 г. не был синтезирован искусственный инсулин. В 1978 г. методами генной инженерии по технологии рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в *E. coli* был произведен первый человеческий биосинтетический инсулин, а в 1982 г. первый рекомбинантный человеческий инсулин (хумулин) был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [11, 12]. Рекомбинантный человеческий инсулин был полностью гомологичен гормону человека, имел низкий риск иммунного ответа и был значительно дешевле в производстве [11, 12]. В 1995 г. был одобрен первый аналог инсулина ультракороткого действия – лизпро, в 2000 г. появился первый аналог инсулина длительного действия – гларгин, в 2012 г. одобрен первый аналог сверхдлительного действия – деглудек, а в 2020 г. в России был зарегистрирован первый отечественный биоаналог инсулина [12]. Инсулин и его аналоги сегодня признаны золотым стандартом лечения СД 1 и используются для лечения СД 2 в случае невозможности адекватной коррекции углеводного обмена при использовании гипогликемических лекарственных препаратов [11, 12]. Гипогликемические лекарственные препараты применяются для лечения СД 2 с 1950-х гг., когда были разработаны и внедрены в клиническую практику

Таблица 1. Основные группы гипогликемических препаратов и механизм их действия [10]

Группа препаратов	Год внедрения	Представители	Механизм действия
<i>Традиционные гипогликемические препараты</i>			
Инсулин и его аналоги	1922	Аналоги инсулина сверхбыстрого действия (инсулин аспарт); аналоги инсулина ультракороткого действия (инсулин лизпро, аспарт, глулизин); инсулины короткого действия (инсулин растворимый человеческий генно-инженерный); инсулины средней продолжительности действия (инсулин изофан человеческий генно-инженерный); аналоги инсулина длительного действия (инсулин гларгин, инсулин детемир); аналоги инсулина сверхдлительного действия (инсулин деглудек)	Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину
Производные сульфонилмочевины	1955	Глибенкламид; гликвидон; гликлазид; глимеиприд; глипизид; хлорпропамид	Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды	1957–1958	Буформин; метформин; фенформин	Снижение продукции глюкозы печенью; снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани; влияние на кишечную микробиоту
Ингибиторы α-глюкозидаз	1990-е	Акарбоза; воглибоза; миглитол	Замедление всасывания углеводов в кишечнике
Тиазолидиндионы (глитазоны)	1997	Пиоглитазон; росиглитазон; циглитазон; энглитазон; троглитазон	Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани; снижение продукции глюкозы печенью; снижение содержания жира в печени
Глиниды (меглитиниды)	1997–2000	Натеглинид; репаглинид	Стимуляция секреции инсулина
<i>Современные гипогликемические препараты</i>			
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (инкретиномиметики)	2005	Эксенатид; лираглутид; ликсисенатид; дулаглутид; семаглутид	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина; глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью; замедление опорожнения желудка; уменьшение потребления пищи; снижение массы тела
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (глиптины)	2006	Ситаглиптин; вилдаглиптин; саксаглиптин; алоглиптин; линаглиптин; гемиглиптин; гозоглиптин; эвоглиптин	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина; глюкозозависимое подавление секреции глюкагона; снижение продукции глюкозы печенью; отсутствие влияния на моторику желудка и массу тела
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины)	2011	Дапаглифлозин; канаглифлозин; эмпаглифлозин; ипраглифлозин; эртуглифлозин	Снижение реабсорбции глюкозы в почках (индукция глюкозурии); инсулинонезависимый, но глюкозозависимый механизм действия; снижение массы тела; протективные эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы и почек
Двойные агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (твинкретины)	2022	Тирзепатид	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина; глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью; замедление опорожнения желудка; уменьшение потребления пищи; снижение массы тела

производные сульфонилмочевины (ПСМ) и бигуаниды, среди которых наиболее известным и чаще всего назначаемым препаратом до сих пор остается метформин. В 1990–2000-х гг. арсенал врачей-эндокринологов был пополнен такими группами, как ингибиторы α-глюкозидаз, тиазолидиндионы (глитазоны) и глиниды (меглитиниды), позволившими сделать СД 2 еще более управляемым хроническим заболеванием и существенно улучшить показатели качества жизни больных [10].

В начале XXI в. произошел значительный прорыв в понимании типов, факторов риска, патофизиологических механизмов СД, который позволил переосмыслить парадигмы диагностики, профилактики и терапии данного заболевания. Этот прорыв стал возможен благодаря глубокому изучению связи между висцеральным (абдоминальным) ожирением и инсулинорезистентностью (нечувствительностью тканей к инсулину) [13]. Избыточное накопление висцеральной жировой ткани напрямую связано с развитием

инсулинорезистентности и гиперинсулинемии – ключевых предикторов СД 2, поскольку висцеральная жировая ткань как эндокринно активный орган синтезирует провоспалительные цитокины и адипокины (лептин, адипонектин, резистин и другие), влияющие на углеводный обмен и тем самым способствующие формированию инсулинорезистентности [13]. Еще одним ключом для понимания патофизиологии СД стало изучение инкретинов – гормонов желудочно-кишечного тракта (глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП)), стимулирующих секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы в ответ на прием пищи. При СД и ряде других состояний (ожирение, нарушение толерантности к глюкозе) наблюдается снижение выработки эндогенных инкретинов, что играет значительную роль в патогенезе СД 2 [14].

В крупных многоцентровых исследованиях начала XXI в. (EMPA-REG OUTCOME, LEADER, CANVAS) показано, что продление жизни пациентов, кардио- и нефропротективные эффекты гипогликемических препаратов не зависят напрямую от степени снижения уровня глюкозы (нормогликемии), а обусловлены дополнительными (плейотропными) механизмами действия [15–17]. Это привело к пересмотру традиционной парадигмы, ориентированной исключительно на контроль гликемии, в пользу комплексного подхода, учитывающего многообразные нарушения в метаболическом статусе пациента. Сформировалась концепция ранней комбинированной терапии, направленной на патофизиологические проблемы, лежащие в основе СД 2, при этом акцент сместился на раннее вмешательство в процессы нарушений углеводного обмена, что позволяет замедлить прогрессирование заболевания [18]. Таким образом, достижения фундаментальной науки начала XXI в. способствовали разработке и широкому внедрению в клиническую практику новых современных гипогликемических препаратов, влияющих не только на главные, с точки зрения классических представлений о СД 2, органы-мишени (поджелудочную железу, печень, жировую и мышечную ткани), но и на другие важные органы, участвующие в регуляции углеводного обмена (желудочно-кишечный тракт и почки). И в 2005 г. появились агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), в 2006 г. – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) (глиптины), а в 2011 г. – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2). Инновационной группой сахароснижающих препаратов стали твинкретины – двойные агонисты рецепторов ГИП и ГПП-1 (арГИП/ГПП-1), появившиеся в 2022 г. и пока представленные единственным препаратом – тирзепатидом. Таким образом, эволюция гипогликемических препаратов для лечения СД 2 за последние два десятилетия существенно расширила возможность подбора оптимальной персонализированной сахароснижающей терапии с учетом индивидуальных особенностей и потребностей пациентов с СД 2, а также эффективности, преимуществ и недостатков каждой группы препаратов (табл. 2) [10].

Доступные в настоящее время в клинической практике гипогликемические препараты для лечения обоих типов СД действуют на разные звенья и уровни углеводного обмена, не только нормализуя уровень глюкозы в крови, но и одновременно оказывая протективное влияние на ряд органов-мишеней при данном заболевании (прежде всего, сердечно-сосудистую систему и почки).

Репродуктивные эффекты современных гипогликемических препаратов у мужчин с сахарным диабетом 2 типа

Аналоги (агонисты) рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

ГПП-1 – это многофункциональный локальный пептидный гормон, относящийся к инкретинам, который синтезируется энтероэндокринными L-клетками желудочно-кишечного тракта, расположенными преимущественно в дистальном отделе подвздошной кишки, а также в тощей и двенадцатиперстной кишках. Секреция ГПП-1 происходит в ответ на прием пищи, особенно при поступлении глюкозы и других углеводов, а также жиров [19]. Данный локальный гормон, как и синтетические аналоги (агонисты) его рецепторов, обладают мощным гипогликемическим эффектом, обусловленным стимуляцией секреции инсулина и ингибированием секреции глюкагона в поджелудочной железе, они способны подавлять перистальтику желудочно-кишечного тракта и снижать аппетит [20]. Экспрессия рецепторов ГПП-1, кроме β -клеток поджелудочной железы, происходит в тканях за пределами поджелудочной железы, включая мышечную и жировую ткани, гипоталамические ядра, эпифиз и эндокринный аппарат яичек (клетки Сертоли и Лейдига) [21]. Хотя точный механизм действия этих клеток до конца не изучен, они, по-видимому, участвуют в поддержании гомеостаза глюкозы и энергетического обмена – жизненно важных процессов для сперматогенеза. Также обсуждается потенциальное участие арГПП-1 в регуляции тестикулярного стероидогенеза (синтеза тестостерона), поскольку доказано, что арГПП-1 повышают уровень тестостерона при функциональном гипогонадизме у мужчин с ожирением и СД 2 благодаря повышению функциональной активности оси «гипоталамус – гипофиз – яички» (увеличению выработки гонадотропин-рилизинг-гормона посредством модуляции уровней оксида азота (NO) и эндоканнабиноидной системы гипоталамуса), что ведет к потере веса и восстановлению тестикулярного стероидогенеза, хотя нельзя исключать прямого воздействия арГПП-1 на стероидогенные ферменты яичек [21]. Предполагают также, что арГПП-1 может действовать на ось «гипоталамус – гипофиз – яички» косвенно, стимулируя экспрессию гена KISS1 и увеличивая высвобождение в гипоталамусе kissпептина, который, как известно, необходим для нормальной функции яичек [22].

С помощью иммуногистохимических методов были обнаружены видовые различия в экспрессии рецепторов ГПП-1 у людей и грызунов в яичках, а также

Таблица 2. Эффективность, преимущества и недостатки гипогликемических препаратов [10]

Группа препаратов	Эффективность, преимущества	Недостатки
<i>Традиционные гипогликемические препараты</i>		
Инсулин и его аналоги	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 1,5–3,5%; выраженный сахароснижающий эффект; снижение риска микро- и макрососудистых осложнений	Высокий риск гипогликемии; прибавка массы тела; необходим частый контроль гликемии; инъекционная форма; относительно высокая стоимость
Производные сульфонилмочевины	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 1,0–2,0%; быстрое достижение сахароснижающего эффекта; опосредованное снижение риска макрососудистых осложнений; низкая цена; нефро- и кардиопротекция (гликлазид модифицированного высвобождения)	Риск гипогликемии; быстрое развитие резистентности; прибавка массы тела; нет однозначных данных относительно сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с метформином (глимепирид нейтрален в отношении сердечно-сосудистого риска)
Бигуаниды	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 1,0–2,0%; низкий риск гипогликемии; отсутствие влияния на массу тела; улучшение липидного профиля; доступны фиксированные комбинации (с ПСМ, иДПП-4, иНГЛТ-2); снижение риска инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 и ожирением; снижение риска развития СД 2 у лиц с НТГ; потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в комбинации с ПСМ); низкая цена	Дискомфорт в желудочно-кишечном тракте; риск развития лактатацидоза (редко); риск развития дефицита витамина B ₁₂ (при применении высоких доз более 1000 мг/сут в течение 3–4 лет), который может маскироваться симптомами ишемической нейропатии и/или анемии
Ингибиторы α-глюкозидаз	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 0,5–0,8%; снижение постприандальной гликемии; низкий риск гипогликемии; улучшение липидного спектра крови (снижение уровня триглицеридов); потенциальное снижение риска АССЗ; возможность применения в монотерапии и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами	Невысокая сахароснижающая активность; отсутствие влияния на массу тела; необходимость сочетания строгой диеты с ограничением потребления сложных углеводов, включая сахарозу; неудобное дозирование; высокая стоимость
Тиазолидиндионы (глитазоны)	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 0,5–1,4%; уменьшение содержания жира в печени; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток; снижение риска развития СД 2 у лиц с НТГ	Прибавка массы тела; периферические отеки; увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин; медленное начало действия
Глиниды (меглитиниды)	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 0,5–1,5%; контроль постприандальной гипергликемии; быстрое начало действия; возможность использования у лиц с нерегулярным режимом питания	Риск гипогликемии (сравним с риском при терапии ПСМ); прибавка массы тела; применениекратно количеству приемов пищи; высокая стоимость
<i>Современные гипогликемические препараты</i>		
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (инкретиномиметики)	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 0,8–1,8%; низкий риск гипогликемии; снижение массы тела; снижение артериального давления; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток; доступность в фиксированных комбинациях с базальными инсулинами; вторичная профилактика у пациентов с АССЗ (лираглутид, семаглутид, дулаглутид); первичная профилактика у лиц с указаниями на высокий риск АССЗ (дулаглутид); нефропротекция (семаглутид, лираглутид, дулаглутид)	Дискомфорт в желудочно-кишечном тракте; формирование антител (преимущественно при использовании эксенатиды); осторожность применения при панкреатите в анамнезе, ЖКБ; инъекционная форма введения (некоторые препараты вводятся один раз в неделю, семаглутид доступен в пероральной форме); высокая стоимость
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (глиптины)	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 0,5–0,9%; низкий риск гипогликемии; отсутствие влияния на массу тела; доступность в фиксированных комбинациях с метформином; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	Осторожность применения при панкреатите в анамнезе
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины)	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 0,8–0,9%; низкий риск гипогликемии; снижение массы тела; эффект не зависит от наличия инсулина в крови; умеренное снижение артериального давления; значительное снижение риска смерти и госпитализаций по поводу ХСН; нефропротекция и замедление прогрессирования ХБП; доступность в фиксированных комбинациях; вторичная профилактика у пациентов с АССЗ; снижение риска госпитализаций по поводу ХСН или у лиц с высоким риском АССЗ	Риск урогенитальных инфекций; риск гиповолемии; риск кетоацидоза; риск ампутаций нижних конечностей (с осторожностью); риск переломов; высокая стоимость
Двойные агонисты рецепторов ГИП и ГПП-1 (твинкретины)	Снижение уровня HbA1c в монотерапии более чем на 2,0%; низкий риск гипогликемии; снижение массы тела; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	Дискомфорт в желудочно-кишечном тракте; осторожность применения при панкреатите в анамнезе, ЖКБ; инъекционная форма введения (вводится один раз в неделю); высокая стоимость

Примечание. HbA1c – гликированный гемоглобин; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; ЖКБ – желчнокаменная болезнь.

пониженная экспрессия рецепторов ГПП-1 в клеточной линии опухолей клеток Лейдига грызунов и ее отсутствие в образцах опухоли клеток Лейдига человека, что позволяет говорить в возможной роли рецепторов ГПП-1 в яичках как онкосупрессоров при опухолях клеток Лейдига [23]. арГПП-1 стали первыми синтезированными в XXI в. препаратами для лечения СД 2 и были внедрены в клиническую практику в 2005 г. [10]. Поэтому на сегодняшний день они являются наиболее изученным классом гипогликемических препаратов, в том числе с точки зрения их влияния на мужскую репродукцию. К настоящему времени опубликовано настолько много результатов исследований, систематических обзоров и метаанализов относительно репродуктивных эффектов этого класса препаратов, что процитировать их в рамках данного обзора не представляется возможным. В этой связи мы ограничились лишь некоторыми из новейших публикаций.

В открытом рандомизированном исследовании 25 мужчин с СД 2 (средний возраст 46–60 лет), с индексом массы тела (ИМТ) 35,9 (32,8–38,7 кг/м²) и семейной гиперхолестеринемией были распределены в две группы: для подкожного введения семаглутида (СЕМА) в дозировке 1 мг в неделю и внутримышечного введения тестостерона ундеканата (ТУ) в дозировке 1000 мг каждые 10–12 недель в течение 24 недель [24]. Анализ эякулята и показатели фертильности измеряли до начала лечения и через 24 недели. Участники заполнили опросник Международного индекса эректильной функции 15 (МИЭФ-15) и опросник «Симптомы старения у мужчин» (Aging Males' Symptoms, AMS). Исходные показатели качества эякулята в исследуемых группах были низкими и находились ниже 5-го перцентиля референсных значений. К концу исследования в группе, получавшей СЕМА, количество морфологически нормальных сперматозоидов значительно увеличилось по сравнению с исходным уровнем (2%, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,0–3,5 против 4%, 95% ДИ 2,0–5,5; $p = 0,012$), в то время как в группе, получавшей ТУ, концентрация и общее количество сперматозоидов значительно снизились [24]. По сравнению с группой, получавшей ТУ, в группе, получавшей СЕМА, было значительно больше морфологически нормальных сперматозоидов, выше концентрация и общее количество сперматозоидов. В обеих группах повысился уровень общего тестостерона и улучшились показатели по шкале AMS, однако показатель по шкале МИЭФ-15 значительно улучшился только в группе, получавшей ТУ [24]. Таким образом, семаглутид значительно улучшил морфологию сперматозоидов, повысил уровень общего тестостерона и уменьшил симптомы гипогонадизма. Эти результаты указывают на высокий потенциал семаглутида как фармакотерапевтического средства для мужчин с ожирением и СД 2, которые на фоне лечения хотят достичь естественного зачатия в паре [24].

В систематическом обзоре 16 исследований 2025 г. отмечено, что в экспериментальных исследованиях арГПП-1 улучшают сперматогенез, гормональный фон

и функции сперматозоидов у грызунов с ожирением и СД благодаря активации путей циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)/протеинкиназы А и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/Akt, а данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют об улучшении подвижности сперматозоидов и метаболизма клеток Сертоли под действием арГПП-1 [25]. Было выдвинуто предположение, что влияние арГПП-1 на качество спермы в экспериментальных моделях может быть либо прямым, усиливающим экспрессию рецепторов ГПП-1 в сперматозоидах, либо косвенным, посредством влияния паракринных факторов, воздействующих на рецепторы ГПП-1, присутствующие в сустентоцитах (клетках Сертоли) яичек [26, 27].

В другом систематическом обзоре и метаанализе 2025 г. семи исследований ($n = 680$) показано, что лечение арГПП-1 приводит к значимому повышению уровня общего тестостерона в сыворотке крови со стандартизированной средней разницей 1,39 нг/мл (95% ДИ 0,70–2,09; $p < 0,0001$), а результаты метарегрессионного анализа подтвердили значимую отрицательную корреляцию между стандартизированной средней разницей в уровнях общего тестостерона до и после лечения [28]. При этом расчетный уровень свободного тестостерона, сывороточные уровни глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) также значительно увеличились, в то время как вес, ИМТ, окружность талии и уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) значительно снизились ($p < 0,001$). Таким образом, полученные результаты позволили авторам предположить роль арГПП-1 в терапии функционального гипогонадизма, связанного с избыточным весом, ожирением и СД 2, однако, по их мнению, ограниченность данных современной научной литературы пока не позволяет убедительно подтвердить прямое (непосредственное) влияние арГПП-1 на стероидогенные функции яичек [28].

О. Raheem и соавт. (2025) провели систематический обзор семи исследований с участием 371 мужчины, результаты которых были опубликованы в базах данных PubMed, Embase, Scopus и Web of Science до апреля 2024 г. В них оценивалось влияние арГПП-1 (лираглутида, семаглутида и дулаглутида) на мужские репродуктивные гормоны (общий тестостерон, свободный тестостерон, ЛГ, ФСГ, ГСПГ) и параметры эякулята (объем, концентрация, подвижность, морфология сперматозоидов) по сравнению с плацебо, терапией тестостероном, метформином или другими активными методами лечения [29]. Результаты подтвердили, что терапия арГПП-1 была связана со значительным повышением сывороточных концентраций общего тестостерона, особенно у мужчин с ожирением и лиц с метаболической дисфункцией.

При использовании лираглутида наблюдалось улучшение уровней ЛГ, ФСГ и ГСПГ, в то время как при использовании семаглутида отмечена стабильность уровней гонадотропинов. Независимо от применявшегося препарата качество эякулята достоверно улучшилось благодаря увеличению концентрации и общего количе-

ства сперматозоидов, подвижности и доли морфологически нормальных сперматозоидов, особенно у мужчин с ожирением. Кроме того, арГПП-1 значительно снижали концентрацию глюкозы натощак и HbA1c. Напротив, терапия тестостероном значительно нарушала сперматогенез, снижая концентрацию и общее количество сперматозоидов [29]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что арГПП-1 улучшают мужскую репродуктивную и эндокринную функцию, особенно у мужчин с ожирением и нарушениями обмена веществ. Лечение данными препаратами приводило к повышению концентрации общего тестостерона и благоприятным изменениям секреции гонадотропинов, особенно при терапии лираглутидом, а улучшение параметров эякулята еще раз подтвердило положительное влияние препаратов на сперматогенез. Улучшение гликемического контроля, возможно, в определенной степени способствовало этим положительным репродуктивным и эндокринным изменениям [29].

Наконец, новейший систематический обзор, выполненный M.G. Deameh и соавт. (2026) и направленный на оценку влияния арГПП-1 (лираглутида, семаглутида, дулаглутида и эксенатида) на мужские репродуктивные гормоны, параметры эякулята и метаболические показатели (10 когортных и рандомизированных контролируемых исследований, 639 мужчин), показал, что повышение уровня ГПП-1 на фоне лечения было неизменно связано с повышением уровня общего тестостерона, особенно у мужчин с ожирением, СД 2 и функциональным гипогонадизмом [30]. При этом изменения сывороточного уровня свободного тестостерона были непоследовательными и часто компенсировались одновременным повышением уровня ГСПГ, а уровни ЛГ и ФСГ в крови сохранялись на исходном уровне или повышались при использовании арГПП-1, в отличие от их снижения, наблюдавшегося в группе сравнения, получавшей терапию тестостероном. Одновременно в этом же исследовании сообщалось об улучшении показателей эякулята у мужчин с ожирением и гипогонадизмом, однако у репродуктивно здоровых мужчин значимых изменений параметров эякулята обнаружено не было [30].

Авторы делают вывод, что арГПП-1 могут повышать уровень тестостерона и потенциально улучшать качество эякулята у мужчин с метаболическими нарушениями, сохраняя при этом секрецию эндогенных гонадотропных гормонов гипофиза. Поэтому их можно использовать как альтернативу терапии тестостероном для сохранения фертильности при гипогонадизме, связанном с ожирением и СД 2, однако необходимы более длительные контролируемые исследования со стандартизированными показателями фертильности, чтобы убедительнее подтвердить роль арГПП-1 в сохранении репродуктивного здоровья мужчин [30].

Таким образом, в настоящее время арГПП-1 представляют собой многообещающую терапевтическую стратегию для поддержания и улучшения репродуктивного и гормонально-метаболического здоровья у бесплодных мужчин с ожирением и СД 2. Лечение этими препаратами сопровождалось благоприятными

изменениями репродуктивного и гормонального профиля, улучшением качества эякулята и значительным улучшением целого ряда метаболических параметров, оказывающих независимое влияние на мужскую фертильность. Эти данные подтверждают потенциальную роль арГПП-1 в лечении мужской репродуктивной дисфункции, связанной с нарушениями обмена веществ, прежде всего ожирением и СД 2. Кроме того, арГПП-1 демонстрируют многообещающие результаты у мужчин, улучшая не только андрогенный статус и фертильность, но и эректильную функцию [31].

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (глиптины)

ДПП-4 – мембранный фермент, также известный как поверхностный антиген CD26, который относится к семейству сериновых протеаз (дипептидаз), включающему также ДПП-7 (ДПП II), ДПП-8, ДПП-9, белок активации фибробластов альфа (Fibroblast Activation Protein α , FAP- α , сепраза) и пролилкарбоксипептидазу (ангиотензиназа C). Данные ферменты по-разному распределяются в организме и обладают субстратной специфичностью. Так, ДПП-4 экспрессируется на поверхности различных типов клеток, преимущественно на эпителии экзокринных желез, тонкой и толстой кишки, проксимальных извитых канальцев почек, эндотелии сосудов, мембране гепатоцитов, фибробластов, активированных лимфоцитов, а также свободно циркулирует в крови [32]. Она играет ключевую роль в инактивации важнейших инкретинных (гормонов желудочно-кишечного тракта, которые выделяются в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина) – ГПП-1, ГПП-2, образуемых в энтерохромаффинных L-клетках дистального отдела кишечника, и ГИП, образуемого в энтерохромаффинных K-клетках проксимальной части тонкой кишки (двенадцатиперстной и тощей), путем расщепления в них пептидной связи X-пролин или X-аланин от N-конца полипептидов и белков (гидролиза связи с C-конца пролина) [33]. Высвобождение ГПП-1 и ГИП в кровь происходит уже при контакте нутриентов (углеводов, триглицеридов, аминокислот и протеинов) с соответствующими клетками, а также под влиянием нейрогуморальных стимулов. Помимо инкретинных, ДПП-4 метаболизирует как минимум 60 субстратов, включая ростовые факторы, хемокины, нейропептиды и вазоактивные пептиды [33]. Кроме того, данный фермент принимает участие в регуляции перистальтики желудочно-кишечного тракта (опорожнение желудка) и аппетита [34].

На основе данных о гликемических эффектах ДПП-4 в начале XXI в. были разработаны иДПП-4, или глиптины, – новый класс пероральных гипогликемических препаратов для лечения СД 2, которые блокируют действие ДПП-4, что предотвращает быструю деградацию эндогенно высвобождаемых ГПП-1 и ГИП, тем самым способствуя регуляции уровня глюкозы. Первый иДПП-4 – ситаглиптин – был одобрен для клинического применения в 2006 г. В течение последующих десяти лет на рынок были выведены еще 11 иДПП-4, из которых восемь препаратов на сегодняшний день доступны в России [33, 34].

Хотя первые иДПП-4 появились в клинической практике два десятилетия назад, до сих пор лишь в немногих исследованиях оценивалось их влияние на мужскую репродуктивную функцию, и результаты этих работ представляются неоднозначными. С одной стороны, у крыс-самцов в моделях стрептозотоцин-индуцированного СД 2 не было выявлено какого-либо влияния ситаглиптина на структуру и массу яичек, придатка яичка и семенных пузырьков, а также на сывороточный уровень тестостерона [35]. Хотя в яичках самцов крыс, получавших ситаглиптин, было обнаружено наибольшее количество сперматозитов на разных стадиях митоза, было отмечено одновременное снижение экспрессии эстрогеновых и андрогеновых рецепторов в придатках яичек и семенных пузырьках, что потенциально может неблагоприятно сказаться на созревании и функциях сперматозоидов [35]. С другой стороны, в нескольких исследованиях оценивались защитные эффекты иДПП-4 в экспериментальных моделях повреждения/токсичности яичек (в частности, в модели ишемии яичек/реперфузионного повреждения при перекруте/деторсии яичка), в ходе которых были отмечены их выраженные защитные эффекты в отношении тканей яичек, в основном обусловленные антиоксидантным, антиапоптотическим и противовоспалительным действием данной группы препаратов, которое сопровождалось также повышением уровня тестостерона крови [36, 37].

В дополнение к этим данным в экспериментальной модели тестикулярного повреждения у крыс-самцов, вызванного доксорубицин-индуцированным СД 2, Z.A. Ahmed и соавт. (2019) показали, что ситаглиптин значительно повышает уровень тестостерона и антиоксидантную активность плазмы крови, что отражает выраженные антиоксидантные и противовоспалительные свойства иДПП-4 [38]. Кроме того, в экспериментах на мышах показано, что иДПП-4 также улучшают сексуальную функцию благодаря их положительному воздействию на эндотелий, вероятно, из-за увеличения в нем содержания NO, который является мощным вазодилататором и способствует высвобождению фактора роста эндотелия сосудов, предотвращая атерогенез посредством индукции нескольких возможных химических субстратов, таких как ГПП-1, хемокин подсемейства CXC (Stromal cell-derived factor-1 alpha, SDF-1 α), вещество P и полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза, который может усиливать высвобождение гонадотропинов и, следовательно, повышать уровень половых стероидов [39]. Напротив, A.A. Alshamrani и соавт. в экспериментальном исследовании (2023) изучали влияние саксаглиптина (иДПП-4) и дапаглифлозина (иНГЛТ-2) на гонады у самцов мышей с СД 2 и выявили более выраженное повреждение ДНК сперматозоидов, большее количество хромосомных aberrаций в сперматозитах, меньшие подвижность сперматозоидов/их количество и большее количество морфологических аномалий сперматозоидов у мышей с СД 2, чем у контрольных мышей [40]. Дапаглифлозин значи-

тельно восстанавливал все исследуемые показатели до контрольных значений у мышей с СД 2, в отличие от саксаглиптина, который усугублял снижение количества и подвижности сперматозоидов. Оба препарата значительно скомпенсировали окислительно-восстановительный дисбаланс в гонадах мышей с СД 2 благодаря уменьшению накопления активных форм кислорода (АФК) и повышению уровня глутатиона [40]. В данном исследовании авторами были представлены предварительные доказательства безопасности и эффективности дапаглифлозина в лечении патологий яичек, вызванных СД 2, включая мужское бесплодие, что позволяет рассматривать этот препарат в качестве перспективного лекарственного средства для диабетических пациентов репродуктивного возраста. Напротив, саксаглиптин может негативно влиять на мужскую фертильность, поэтому следует избегать его назначения молодым мужчинам, страдающим СД и желающим сохранить или улучшить фертильность [40].

В литературе имеется очень интересное клиническое наблюдение Н. Hibi и соавт. (2011) необъяснимого до сих пор влияния иДПП-4 на сперматогенез у 39-летнего мужчины с СД 2, который получал ситаглиптин (50 мг в день), что привело к улучшению у него показателей HbA1c, но при исследовании эякулята была диагностирована азооспермия (полное отсутствие сперматозоидов) на фоне низкого уровня свободного тестостерона [41]. При этом отмена препарата привела к восстановлению параметров спермограммы, включая объем, концентрацию и подвижность сперматозоидов. Процедуры назначения и отмены иДПП-4 были проведены несколько раз с аналогичными результатами, свидетельствующими о негативном воздействии данной группы препаратов на фертильность конкретного мужчины-диабетика, но четкого объяснения данному феномену до сих пор так и не найдено [41].

Таким образом, несмотря на 20-летнюю историю практического применения иДПП-4 в эндокринологии для лечения СД 2, их репродуктивные эффекты до сих пор изучены крайне недостаточно: исследований по данной тематике критически мало, их результаты неоднозначные, а соответствующие систематические обзоры и метаанализы отсутствуют. Однако, по мнению некоторых экспертов, результаты ранее проведенных исследований не позволяют полностью исключить наличие у иДПП-4 какого-либо прямого или косвенного влияния на репродуктивную и эндокринную функции яичек, поэтому потенциальное применение этих препаратов у пациентов с ожирением и СД 2, имеющих функциональный гипогонадизм и нарушения фертильности, очевидно, представляется весьма вероятным по мере накопления соответствующих знаний [42]. В отличие от арГПП-1, иДПП-4 оказывают меньшее влияние на массу тела и, вероятно, на функции яичек, их выявленные антиоксидантные и противовоспалительные эффекты теоретически могли бы предотвращать структурные и функциональные повреждения ткани яичек, ассоциированные с ожирением и СД 2 [42]. В любом случае в настоящее время недостаточно

научной доказательной информации, чтобы делать какие-либо далеко идущие выводы относительно репродуктивных эффектов иДПП-4, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования для получения четкой и всесторонней объективной информации об их влиянии на мужскую репродуктивную систему.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины)

Белок-котранспортер натрия и глюкозы (Sodium/Glucose Cotransporter 2, SGLT2) выполняет ключевую функцию регуляции реабсорбции глюкозы в почках, в которых он экспрессируется на апикальной (люминальной) мембране клеток преимущественно проксимальных извитых канальцев (сегментах S1 и S2) [43]. Это активный транспортный белок, который обеспечивает реабсорбцию (обратное всасывание) глюкозы из первичной мочи в кровь, транспортируя глюкозу в клетку вместе с ионами натрия (Na^+) в соотношении 1:1. Процесс зависит от электрохимического градиента, который создается за счет транспорта натрия через апикальную мембрану клеток. Белок SGLT2 отвечает за реабсорбцию 80–90% глюкозы, отфильтрованной почечным клубочком. Оставшаяся часть глюкозы поглощается другим котранспортером – SGLT1, который расположен в более дистальных отделах проксимального канальца (сегмент S3) [43]. После попадания в клетку глюкоза транспортируется в кровь через базальную мембрану с помощью переносчика GLUT2. Натрий же выводится из клетки в межклеточное пространство с помощью натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы (Na^+/K^+ -АТФазы), расположенной в базальной мембране уроэпителия. Таким образом, белок SGLT2 играет центральную роль в поддержании гомеостаза глюкозы, предотвращая ее потерю через глюкозурию (выделение глюкозы с мочой) [43].

Было установлено, что ингибирование белка-котранспортера натрия и глюкозы SGLT2 в почках приводит к снижению уровня глюкозы в крови (гипогликемическому эффекту) за счет блокирования ее реабсорбции в почках и увеличения выведения (экскреции) глюкозы с мочой, при этом данный эффект является инсулиннезависимым, но глюкозозависимым, становясь минимально выраженным при значениях гликемии менее 5 ммоль/л [43, 44].

иНГЛТ-2 – сравнительно новый класс эффективных препаратов для лечения СД 2 [45, 46], поскольку индуцированная этими средствами глюкозурия не только оказывает достоверное существенное влияние на уровень HbA_{1c} и уменьшает системную глюкозотоксичность, но и способствует снижению массы тела и уровня артериального давления [43–46], значительно улучшая состояние сердечно-сосудистой системы и почек при СД 2 (кардио- и ренопротективные эффекты) [47].

В России зарегистрированы пять представителей иНГЛТ-2: дапаглифлозин, ипраглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин и эртуглифлозин, которые уже широко применяют эндокринологи по прямым показаниям [44]. При этом исследования, изучающие влияние

иНГЛТ-2 на мужскую репродуктивную функцию, пока очень немногочисленны. Наиболее изученными с этой точки зрения являются эмпаглифлозин и дапаглифлозин [48–59]. В частности, в одном из первых современных экспериментальных исследований репродуктивных эффектов эмпаглифлозина P. Dana и соавт. (2022) установили, что данный препарат, назначенный в дозах 10 и 25 мг/кг массы тела в течение восьми недель, значительно снижает степень выраженности патоморфологических дистрофических изменений в герминогенном эпителии яичек и системного окислительного стресса (повышает сывороточные уровни супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и снижает сывороточный уровень малонового диальдегида) у самцов крыс линии Wistar в экспериментальных моделях стрептозотоцин-индуцированного СД 2 [49]. Кроме того, эмпаглифлозин повышает локальный уровень половых гормонов, инсулина, лептина и экспрессию ксипептина (нейропептидного гормона гипоталамуса, участвующего в регуляции энергетического обмена, гонадотропин-рилизинг-гормона и репродуктивной функции) непосредственно в тканях яичек. Все вышеописанные изменения в совокупности одновременно приводили к улучшению показателей сперматогенеза (увеличению подвижности сперматозоидов, количества нормальных форм сперматозоидов, сперматозоидов с нормальными головками и хвостами) у животных, получавших эмпаглифлозин [49]. Таким образом, данные эксперимента свидетельствуют о том, что применение эмпаглифлозина может улучшить не только гликемический и гормональный профиль при СД 2, но, вероятно, и ситуацию с мужским бесплодием у пациентов с СД 2 благодаря своему многообещающему репродуктивному потенциалу [49].

C. Kosinski и соавт. (2024) предположили, что поскольку экспрессия белка натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) кодируется геном SLC5A2 (семейство переносчиков растворенных веществ 5, член 2), который активно экспрессируется в корковом веществе почек, а также в яичках, где поглощение глюкозы критически необходимо для сперматогенеза и синтеза андрогенов, то у здоровых мужчин терапия иНГЛТ-2 может потенциально влиять на функцию половых желез [50].

C. Kosinski и соавт. изучили влияние эмпаглифлозина на тестикулярные и гипофизарные гормоны в ходе апостериорного анализа двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 26 здоровых мужчин, которые в течение четырех недель принимали либо плацебо, либо эмпаглифлозин в дозировке 10 мг один раз в день. После приема эмпаглифлозина не наблюдалось заметных изменений уровня андрогенов, гонадотропных гормонов гипофиза или ингибина В у мужчин без СД [50]. По мнению исследователей, хотя белок SGLT2 присутствует в яичках, его ингибирование, по-видимому, не влияет ни на выработку тестостерона в клетках Лейдига, ни на секрецию ингибина В клетками Сертоли [50].

M. Kiani и соавт. (2025) в более новом экспериментальном исследовании дополнительно выявили способность эмпаглифлозина улучшать антиоксидантную

способность сперматозоидов благодаря повышению в них уровня экспрессии СОД, а также значительно снизить содержание в сперме одноцепочечных ДНК (АО+), незрелых сперматозоидов с ядрами (AB+) и соотношение белков BAX/Bcl-2, регулирующих механизмы клеточного апоптоза [51]. При этом авторы полагают, что повышение жизнеспособности сперматозоидов на фоне приема дапаглифлозина происходит главным образом благодаря снижению уровня окислительного стресса, увеличению содержания аденозинтрифосфата, необходимого сперматозоидам, и нормализации уровня Ca^{2+} в половых клетках [51]. Стоит отметить, что эмпаглифлозин, улучшая морфологические аномалии головки сперматозоидов, увеличивает морфологические аномалии хвоста сперматозоидов, что может быть связано со снижением уровня холестерина в яичках, и большая часть хвостов сперматозоидов более подвержена повреждению после снижения уровня холестерина [51].

Одной из первых экспериментальных работ, посвященных изучению репродуктивных эффектов дапаглифлозина, было турецкое экспериментальное исследование 2022 г., проведенное на взрослых самцах крыс линии Sprague-Dawley в стрептозотоцин-индуцированной модели СД 2, в рамках которой в течение 28 дней контрольная группа животных ($n = 8$) получала плацебо, а основная группа ($n = 8$) получала дапаглифлозин в суточной дозе 10 мг/кг, после чего животных обеих групп умерщвляли и проводили биохимические и морфологические исследования образцов ткани яичек и спермы [52]. В результате в контрольной группе авторы наблюдали выраженный апоптоз, атрофию и дистрофию герминогенного эпителия семенных канальцев, уменьшение размеров и массы яичек, снижение количества, подвижности и нарушения морфологии сперматозоидов. Напротив, у животных основной группы наблюдались менее выраженные патоморфологические изменения яичек и нарушения показателей сперматогенеза, что позволило авторам сделать вывод о защитных эффектах данного препарата в отношении репродуктивной функции при СД 2 [52]. В дальнейших исследованиях также было показано, что дапаглифлозин уменьшает степень разрушения семенных канальцев и повышает концентрацию и подвижность сперматозоидов у самцов мышей с генотипом db/db (лабораторная модель СД 2 и дефицита рецепторов лептина), при этом арГПП-1 экзендин уменьшал вышеописанное защитное воздействие дапаглифлозина на структуру яичек и качество спермы у лабораторных животных [53]. Также обнаружено, что дапаглифлозин подавляет процесс апоптоза в герминогенном эпителии яичек посредством таких механизмов, как повышение экспрессии антиапоптотического белка В-клеточной лимфомы 2 (B-cell lymphoma 2, BCL2) и белка X-сцепленного ингибитора апоптоза (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) и снижения уровня окислительного стресса (благодаря улучшению антиоксидантного статуса яичек (в том числе путем повышения общей антиоксидантной способности, общей активности СОД и глутатионпероксидазы), а также

благодаря снижению уровня 4-гидроксиналена (4-HNE) (ненасыщенного гидроксисалкена – одного из наиболее изученных продуктов перекисного окисления липидов) в яичках) [53]. Кроме того, дапаглифлозин повышал уровень ГПП-1 в плазме крови и экспрессию рецепторов ГПП-1, способствуя фосфорилированию клеточного гомолога вирусного онкогена АКТ8 (Akt) в тканях яичек [53]. Полученные результаты позволяют предположить, что дапаглифлозин защищает от вызванной СД 2 сперматогенной дисфункции благодаря активации сигнального пути рецептора ГПП-1/PI3K/Akt, что указывает на потенциально позитивное влияние дапаглифлозина на сперматогенную дисфункцию, вызванную СД 2 [53]. В дополнение к механизмам действия на уровне регуляции окислительного стресса дапаглифлозин способен оказывать позитивное репродуктивное влияние на хромосомном и генетическом уровнях, уменьшая частоту характерных для СД 2 хромосомных дефектов в сперматозоидах и восстанавливая функции генов OGG1, PARP1 и P53, играющих ключевую роль в процессах репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и апоптоза, что в итоге снижает общую частоту анеуплоидии сперматозоидов, индуцированной СД [54]. На уровне метаболизма кишечной микрофлоры дапаглифлозин модулирует микробный состав кишечника и каскадно регулирует метаболизм аденозина, цАМФ и 2'-дезоксининозина в сыворотке крови и яичках, а также снижает апоптоз и выработку АФК в сперматогенных клетках [55]. Высокие уровни аденозина в слепой кишке, цАМФ в плазме и 2'-дезоксининозина в яичках индуцируют выработку АФК и апоптоз, при которых цАМФ участвует в окислительном стрессе и апоптозе через сигнальный путь цАМФ – протеинкиназа А (РКА) [55]. В настоящее время в Третьей больнице Пекинского университета проводится рандомизированное контролируемое проспективное исследование, в рамках которого планируется обследовать 240 больных с предиабетом, случайным образом разделенных на две группы: одна будет получать дапаглифлозин (10 мг в день) в сочетании с рекомендациями по изменению образа жизни, а другая – только рекомендации по изменению образа жизни в течение 12 недель (соотношение мужчин и женщин в каждой группе – 1:1) [56]. Это первое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в котором будут оцениваться безопасность и эффективность ИГЛТ-2 в сравнении с рекомендациями по изменению образа жизни для больных предиабетом. В начале и в конце исследования проведут антропометрические, клинические и лабораторные исследования, в том числе измерение ИМТ, окружности талии, уровня глюкозы в крови натощак, пероральный тест на толерантность к глюкозе, анализ на инсулин, липидный профиль, функции печени и почек, а также оценку качества эякулята у мужчин. Результаты исследования пока не опубликованы [56]. Комбинация ИГЛТ-2 и других гипогликемических средств также продемонстрировала улучшение качества эякулята у мужчин с СД 2. В частности, показано, что комбинация арГПП-1 эксенатида

и иНГЛТ-2 дапаглифлозина оказывала выраженный кумулятивный эффект на выработку молочной кислоты и аланина в поддерживающих клетках (сустентоцитах) яичек и на снижение уровня глюкозы, что создавало более благоприятные условия для протекания сперматогенеза [57]. В другом экспериментальном исследовании установлено, что комбинация иДПП-4 саксаглиптина и иНГЛТ-2 дапаглифлозина снижала уровень АФК в яичках и повышала уровень глутатиона, восстанавливая окислительно-восстановительный баланс в гонадах у мышей в модели СД, но, в отличие от дапаглифлозина, саксаглиптин усугублял снижение жизнеспособности и количества сперматозоидов у мышей с СД, в связи с чем авторы рекомендуют соблюдать осторожность при комбинировании этих препаратов [40].

Единственный метаанализ 14 крупномасштабных рандомизированных исследований с участием более 1000 человек, у которых была проведена оценка общего отношения рисков (ОР) 169 видов сердечно-сосудистых и репродуктивных заболеваний на фоне приема иНГЛТ-2 (глифлозинов), показал, что прием данной группы сахароснижающих препаратов был достоверно связан с более низким риском 13 видов сердечно-сосудистых заболеваний, например, хронической сердечной недостаточности (ОР 0,70, 95% ДИ 0,57–0,87), застойной сердечной недостаточности (ОР 0,74, 95% ДИ 0,66–0,83), острой сердечной недостаточности (ОР 0,72, 95% ДИ 0,60–0,86), ишемической болезни сердца (ОР 0,75, 95% ДИ 0,58–0,97), ишемической кардиомиопатии (ОР 0,72, 95% ДИ 0,52–0,99), фибрилляции предсердий (ОР 0,88, 95% ДИ 0,78–0,99), брадикардии (ОР 0,72, 95% ДИ 0,53–0,99) и артериальной гипертензии (ОР 0,70, 95% ДИ 0,54–0,91) [58]. При этом значимой связи между приемом данных препаратов и 18 типами изученных в метаанализе репродуктивных нарушений обнаружено не было, что, по мнению авторов, подтверждает не только достаточно высокую репродуктивную безопасность иНГЛТ-2 (глифлозинов), но и их большой фармакотерапевтический потенциал с точки зрения возможного применения для лечения мужского бесплодия при СД 2 в будущем [58].

Таким образом, основываясь на результатах доступных, но пока очень немногочисленных исследований репродуктивной безопасности иНГЛТ-2 (глифлозинов), можно сделать предварительный вывод, что данный класс сахароснижающих препаратов в целом обладает защитным эффектом в отношении мужской фертильности и улучшает параметры сперматозоидов в моделях СД 2 посредством нескольких уже установленных патогенетических механизмов (снижение глюкозотоксичности, антиоксидантный, противовоспалительный, антиапоптотический, энергообеспечивающий, ДНК-репаративный и другие эффекты) [59].

Двойные агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (твинкретины)

Исследование эффектов инкретинных (локальных гормонов пищеварительного тракта человека), создание препаратов, имитирующих действие одного из них

(ГПП-1), и введение арГПП-1 в клиническую практику в 2005 г. стало важным прорывом на пути эволюции подходов к лечению СД 2 и ожирения [60]. Успешное применение первых инкретинных препаратов стимулировало дальнейшие исследования в этой области. Разработка новых, уже двойных, агонистов инкретинных рецепторов, которые связываются не только с рецепторами ГПП-1, но и с рецепторами ГИП, позволила реализовать возможность одновременного воздействия на различные пути метаболизма углеводов, липидов и белков [61]. Двойные агонисты (твинкретины), действующие через различные рецепторы и пострецепторные пути, дают дополнительные преимущества, реализуя аддитивные или синергические эффекты при лечении как ожирения, так и СД 2 [62].

Первый и пока единственный двойной агонист рецепторов ГПП-1/ГИП тирзепатид был одобрен для лечения СД 2 в 2022 г., для лечения ожирения – в 2023 г., и в 2025 г. появился первый российский препарат тирзепатида, который имеет сразу оба показания [63]. Внедрение в клиническую практику тирзепатида, который в рамках серии клинических исследований показал беспрецедентную эффективность в отношении снижения веса при благоприятном профиле безопасности, открывает новые перспективы в лечении ожирения и сопутствующих метаболических нарушений, прежде всего СД 2, предоставляя врачам дополнительные инструменты для достижения оптимальных результатов у пациентов [64–66]. Несмотря на достаточно короткий период клинического применения твинкретинных, за последние четыре года уже проведено несколько исследований по оценке их влияния на половую, эндокринную и репродуктивную системы у мужчин с ожирением, СД 2 и другими системными гормонально-метаболическими нарушениями [67–71].

S. La Vignera и соавт. (2025) в свое клиническое исследование включили 83 мужчины (средний возраст $55,3 \pm 5,5$ года) с ожирением и функциональным гипогонадизмом [67]. Все участники соблюдали гипокалорийную диету и ежедневно совершали 20-минутные пешие прогулки. Они были разделены на три группы: группа А (28 пациентов, средний возраст $56,3 \pm 4,7$ года) получала 2,5 мг тирзепатида еженедельно в течение первого месяца, со второго месяца доза была увеличена до 5 мг; группа В (30 пациентов, средний возраст $55,1 \pm 5,2$ года) не получала никакого фармакологического лечения; группа С (25 пациентов, средний возраст $54,0 \pm 6,5$ года) получала трансдермальный тестостерон. Исходно наблюдались значительные различия между группами в окружности талии, которая была выше в группе В, а также в показателях опросника для оценки компульсивного переедания (индекс Binge Eating Scale, BES), объема нежировой массы (по данным биоимпедансометрии) и уровней ЛГ в сыворотке крови, все эти показатели были выше в группе А. Через два месяца в группе А наблюдалось значительно большее снижение массы тела, окружности талии, индекса BES и объема жировой массы (по данным биоимпедансометрии) наряду с заметным увеличением нежировой

массы и индекса оценки эректильной функции по шкале МИЭФ-5 по сравнению с группами В и С. Кроме того, в группе А наблюдались значительно более высокие уровни ЛГ, ФСГ, ГСПГ, общего, свободного и биодоступного тестостерона, а уровни эстрадиола крови были значительно ниже, чем в группах В и С. Таким образом, результаты этого исследования свидетельствуют о том, что тирзепатид эффективен в улучшении как метаболических параметров и эректильной функции, так и уровня гонадных гормонов у пациентов с ожирением и функциональным гипогонадизмом. Эти результаты позволяют рассматривать твинкретины как перспективный метод лечения мужчин с ожирением и СД 2, имеющих бесплодие и функциональный гипогонадизм [67].

М. Ahsan и соавт. (2026) описали собственный клинический случай, демонстрирующий значительное улучшение фертильности при целенаправленной фармакотерапии ожирения с применением современных гипогликемических лекарственных препаратов [68]. Мужчина 42 лет в течение трех лет страдал бесплодием, ожирением (ИМТ 40,6; вес 123 кг), СД 2 и эректильной дисфункцией. Обследование показало нормогонадотропный гипогонадизм (уровень ФСГ – 6,9 МЕ/мл, ЛГ – 4,9 МЕ/л, общего тестостерона – 3,2 нмоль/л, ГСПГ – 19 нмоль/л). Анализ эякулята подтвердил азооспермию. Он похудел на 6,3 кг с помощью семаглутида за три месяца и еще на 10 кг с помощью тирзепатида, снизив ИМТ с 40,6 до 32,1 за восемь месяцев. Симптомы эректильной дисфункции и показатели спермограммы улучшились, что позволило его партнерше добиться естественного зачатия через восемь месяцев с начала медикаментозной терапии ожирения у мужчины, в результате чего родилась здоровая девочка [68]. Авторы делают вывод, что уменьшение жировой массы снижает активность ароматазы, уменьшая периферическую конверсию андрогенов в эстрогены и улучшая соотношение тестостерона и эстрогенов, необходимое для полноценного сперматогенеза, а прямая стимуляция рецепторов яичек арГИП и ГПП-1 усиливает функцию клеток Лейдига, способствуя синтезу тестостерона и сперматогенезу [68].

В экспериментальном исследовании I. Albokhadaim (2026) оценивал влияние тирзепатида на репродуктивные нарушения, развивавшиеся в стрептозотоцин-индуцированной модели СД 2 с добавлением диеты с высоким содержанием жиров у 60 самцов крыс линии Wistar по сравнению с метформином в течение восьми недель. Для этого все они были разделены на здоровую контрольную группу, контрольную группу СД 2, группу СД 2, получавшую тирзепатид, группу СД 2, получавшую метформин, и контрольную группу СД 2, где крыс кормили попарно, чтобы отличить эффекты, зависящие от веса, от эффектов, не зависящих от веса [69]. В результате у крыс в модели СД 2 наблюдались гипергликемия, резистентность к инсулину, снижение уровня репродуктивных гормонов, ухудшение качества спермы, повышенное перекисное окисление липидов и снижение активности антиоксидантных

и стероидогенных генов сперматозоидов. Тирзепатид заметно улучшал гомеостаз глюкозы, восстанавливал уровни тестостерона и гонадотропинов, усиливал антиоксидантную защиту благодаря активации пути Nrf2/Keap1, нормализовал экспрессию стероидогенных генов, сохранял архитектуру яичек, повышал экспрессию ядерного белка PCNA, отвечающего за репликацию ДНК, и снижал апоптоз, опосредованный каспазой 3. Эти эффекты были значимо выше, чем у метформина, и в значительной степени не зависели от снижения веса. Таким образом, тирзепатид уменьшает мужскую репродуктивную дисфункцию, связанную с СД, благодаря скоординированным метаболическим, антиоксидантным и стероидогенным механизмам [69]. По данным недавнего обзора J. Kettner и соавт. (2025), арГИП-1 и двойные арГИП/ГПП-1 способны оказывать благоприятное влияние на мужскую фертильность как минимум вследствие снижения веса и связанных с этим метаболических преимуществ (прежде всего, благодаря стойкой нормализации углеводного обмена, снижению ароматизации тестостерона в эстрогены и жировой липотоксичности и нормализации соотношения тестостерона и эстрогенов) [70]. Кроме того, обе группы препаратов, вызывая значительную потерю веса и улучшая чувствительность тканей к инсулину, приводят к снижению уровня ГСПГ и последующему повышению уровня общего и свободного тестостерона у мужчин с функциональным гипогонадизмом, связанным с ожирением и СД 2, а также демонстрируют дополнительный фармакотерапевтический потенциал в отношении улучшения эректильной функции у этой непростой категории пациентов [71].

Заключение

В настоящее время СД остается и, к сожалению, в долгосрочной перспективе будет одним из ключевых неинфекционных заболеваний современного человека, которое имеет настолько широкое распространение и настолько тяжелые последствия для здоровья и продолжительности жизни больных при отсутствии своевременного лечения, что можно утверждать о современной молчаливой мировой пандемии СД. В качестве еще одной такой мировой пандемии можно рассматривать семейное бесплодие, частота мужского фактора в этиологической структуре которого уже давно составляет 50%. Все доступные современные данные литературы однозначно указывают на негативное влияние СД на мужскую репродуктивную, эндокринную и половую функции, поэтому максимально раннее эффективное лечение мужского бесплодия и индивидуальная репродуктивная реабилитация бесплодных больных СД является одной из важнейших задач современной андрологии и репродуктологии, направленных на сохранение репродуктивного потенциала мировой мужской когорты и уменьшение распространенности семейного бесплодия в целом.

За последние десятилетия мы стали свидетелями стремительного накопления новых фундаментальных

знаний о патофизиологии различных типов СД, что привело к разработке и внедрению в рутинную эндокринологическую клиническую практику уникальных групп гипогликемических препаратов для коррекции прежде всего СД 2 как наиболее часто встречающегося метаболического типа заболевания. Закономерна необходимость репродуктивной оценки этих препаратов, поскольку сегодня пациенты с диагнозом СД 2, получающие пожизненную гипогликемическую терапию, существенно помолодели, при этом многие мужчины еще не успели реализовать свой репродуктивный потенциал.

Обзор современных гипогликемических лекарственных препаратов продемонстрировал наличие у большинства из них (арГПП-1, иНГЛТ-2 (глифлозины) и двойные арГПП-1/ГИП, или твинкретины) однозначных значимых благоприятных эффектов в отношении сперматогенной и эндокринной функций яичек у бесплодных мужчин с СД 2, что позволяет не только безопасно назначать их бесплодным мужчинам с СД 2 и ожирением, но и рассматривать как фармакотерапевтический потенциал с точки зрения возможного применения для лечения мужского бесплодия при СД 2 в будущем. Кроме того, у арГПП-1 и двойных арГПП-1/ГИП выявлен позитивный эректотропный эффект. Только данные по иДПП-4 (глиптинам) на сегодняшний день пока остаются неопределенными, поскольку в одних

исследованиях какое-либо влияние на мужскую репродуктивную функцию отсутствует, а в других выявлено достоверное улучшение сперматогенеза на фоне повышения сывороточных уровней общего тестостерона – эффекты, обусловленные выявленными у этих препаратов антиоксидантными, антиапоптотическими и противовоспалительными свойствами. Поэтому делать какие-либо однозначные и далеко идущие выводы относительно репродуктивных эффектов иДПП-4 и их потенциального применения у бесплодных пациентов с ожирением и СД 2 пока рано, необходимы дальнейшие исследования для получения четкой и всесторонней объективной информации об их влиянии на мужскую репродуктивную и эндокринную системы.

Таким образом, на основе данных обзора литературы можно говорить как минимум о высокой репродуктивной безопасности всех групп новых гипогликемических лекарственных препаратов. Однако при этом настоятельно требуется подтверждение выявленных репродуктивных эффектов в крупных рандомизированных клинических исследованиях на людях. Особенно это касается иДПП-4, иНГЛТ-2 и твинкретинов, так как данные по этим группам пока весьма ограничены – в основном это эксперименты и единичные клинические случаи, тогда как репродуктивные эффекты арГПП-1 изучены лучше и потому освещены в современной литературе значительно подробнее. 🌐

Литература

1. Karamanou M., Protogerou A., Tsoucalas G., et al. Milestones in the history of diabetes mellitus: the main contributors. *World J. Diabetes*. 2016; 7 (1): 1–7.
2. Lawrence J.M., Divers J., Isom S., et al. Trends in prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in the US, 2001–2017. *JAMA*. 2021; 326 (8): 717–727.
3. Rooney M.R., Fang M., Ogurtsova K., et al. Global prevalence of prediabetes. *Diabetes Care*. 2023; 46 (7): 1388–1394.
4. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023; 402 (10397): 203–234.
5. Tancredi M., Rosengren A., Svensson A.M., et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2015; 373 (18): 1720–1732.
6. Ndumele C.E., Neeland I.J., Tuttle K.R., et al. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023; 148 (20): 1636–1664.
7. Huang R., Chen J., Guo B., et al. Diabetes-induced male infertility: potential mechanisms and treatment options. *Mol. Med*. 2024; 30 (1): 11.
8. Zhang W., Tong L., Jin B., Sun D. Diabetic testicular dysfunction and spermatogenesis impairment: mechanisms and therapeutic prospects. *Front. Endocrinol*. 2025; 16: 1653975.
9. Koshy R.R., Kumar A.A., Maliyil B.T., et al. Antidiabetic pharmacotherapy aiding in fertility restoration: an integrative review of current evidence. *Middle East Fertil. Soc. J*. 2026; 31 (1): 25.
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. Сахарный диабет. 2025; 28 (5S): 1–177.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В. К столетию открытия инсулина. Сахарный диабет. 2021; 24 (1): 11–16.
12. Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Робертус А.И. и др. Эволюция инсулинотерапии: прошлое, настоящее, будущее. Проблемы эндокринологии. 2023; 69 (6): 86–101.
13. Chadt A., Scherneck S., Joost H.G., et al. Molecular links between obesity and diabetes: ‘Diabesity’. In: Endotext [Internet]. MDText.com, Inc., 2018 Jan 23. Bookshelf ID: NBK279051.
14. Meier J. The role of incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes mellitus: perspectives on the past, present and future. *Diabetes Mellitus*. 2019; 22 (5): 461–466.

15. Perseghin G., Solini A. The EMPA-REG outcome study: critical appraisal and potential clinical implications. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016; 15: 85.
16. Zinman B., Nauck M.A., Bosch-Traberg H., et al. Liraglutide and glycaemic outcomes in the LEADER Trial. *Diabetes Ther.* 2018; 9 (6): 2383–2392.
17. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (7): 644–657.
18. Аметов С.С. Патофизиологический подход как основа выбора стратегии успешного лечения сахарного диабета 2 типа. *Фарматека.* 2017; 5: 28–35.
19. Li S., Huang N., Wang M., et al. GLP-1R in diabetes mellitus: from basic discovery to therapeutics development. *Front. Pharmacol.* 2025; 16: 1610512.
20. Drucker D.J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2018; 27 (4): 740–756.
21. Varnum A.A., Pozzi E., Deebel N.A., et al. Impact of GLP-1 agonists on male reproductive health – a narrative review. *Medicina (Kaunas).* 2023; 60 (1): 50.
22. Gianetti E., Seminara S. Kisspeptin and KISS1R: a critical pathway in the reproductive system. *Reprod.* 2008; 136 (3): 295–301.
23. Caltabiano R., Condorelli D., Panza S., et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is expressed in human and rodent testis. *Androl.* 2020; 8 (6): 1935–1945.
24. Gregorič N., Šikonja J., Janež A., Jensterle M. Semaglutide improved sperm morphology in obese men with type 2 diabetes mellitus and functional hypogonadism. *Diab. Obes. Metab.* 2025; 27 (2): 519–528.
25. Kuchakulla M., Poppas P.J., Wald G., et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on male fertility: emerging evidence and future directions. *Urology.* 2026; 213: 9–17.
26. Cannarella R., Calogero A.E., Condorelli R.A., et al. Is there a role for glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of male infertility? *Androl.* 2021; 9 (5): 1499–14503.
27. Li S., Lu M.M., Zhou D., et al. GLP-1: a novel zinc finger protein required in somatic cells of the gonad for germ cell development. *Dev. Biol.* 2007; 301 (1): 106–116.
28. Salvio G., Ciarloni A., Ambo N., et al. Effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on testicular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Androl.* 2025; 13 (8): 2022–2034.
29. Raheem O., Deameh M., Rowaiee R., et al. 166 – effects of GLP-1 receptor agonists on testosterone levels and semen parameters in men: a systematic review. *Continence.* 2025; 15: 102090.
30. Deameh M.G., Ramez M., Rowaiee R., et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on male reproductive hormones, semen parameters, and metabolic outcomes: a systematic review. *J. Sex. Med.* 2026; 23 (2): qdaf381.
31. Fuentes-Mendoza J.M., Concepción-Zavaleta M.J., Mendoza-Godoy J.J., et al. Beyond metabolism: sexual dysfunction and weight-loss drugs. *Sex. Med. Rev.* 2026; 14 (1): qeaf074.
32. Fisman E.Z., Tenenbaum A. Antidiabetic treatment with gliptins: focus on cardiovascular effects and outcomes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015; 14 (1): 129.
33. Сидоров А.В. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор. *Эффективная фармакотерапия.* 2020; 16 (25): 24–48.
34. Nauck M.A., Meier J.J. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (1): 5–21.
35. Ayub N.N., Murad H.A., Ali S.S. Impaired expression of sex hormone receptors in male reproductive organs of diabetic rat in response to oral antidiabetic drugs. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2015; 53 (1): 35–48.
36. Abdelzaher W.Y., Rofaail R.R., Ali D.M.E., Attia M.E. Protective effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in testicular torsion/detorsion in rats: a possible role of HIF-1 α and nitric oxide. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2020; 393 (4): 603–614.
37. Abdel-Aziz A.M., Naguib A., Hafez S.M. Sitagliptin protects male albino rats with testicular ischaemia/reperfusion damage: modulation of VCAM-1 and VEGF-A. *Androl.* 2020; 52 (2): e13472.
38. Ahmed Z.A., Abtar A.N., Othman H.H., Aziz T.A. Effects of quercetin, sitagliptin alone or in combination in testicular toxicity induced by doxorubicin in rats. *Drug Des. Devel. Ther.* 2019; 13: 3321–3329.
39. Altabas V., Altabas K. DPP-4 inhibition improves a sexual condition? *Med. Hypotheses.* 2015; 85 (2): 124–126.
40. Alshamrani A.A., Al-Hamamah M.A., Albekairi N.A., et al. Impacts of the DPP-4 inhibitor saxagliptin and SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on the gonads of diabetic mice. *Biomedicines.* 2023; 11 (10): 2674.
41. Hibi H., Ohori T., Yamada Y. DPP-IV inhibitor may affect spermatogenesis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011; 93 (2): e74–e75.
42. Pelusi C. The effects of the new therapeutic treatments for diabetes mellitus on the male reproductive axis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 821113.
43. Han L., Qu Q., Aydin D., et al. Structure and mechanism of the SGLT family of glucose transporters. *Nature.* 2022; 601 (7892): 274–279.
44. Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в лечении сахарного диабета 2 типа в клинической практике. *Эффективная фармакотерапия.* 2020; 16 (12): 16–24.
45. Cuypers J., Mathieu C., Benhalima K. SGLT2-inhibitors: A novel class for the treatment of type 2 diabetes introduction of SGLT2-inhibitors in clinical practice. *Acta Clin. Belg.* 2013; 68 (4): 287–293.

46. Lee S. Update on SGLT2 inhibitors – new data released at the American Diabetes Association. *Crit. Pathw. Cardiol.* 2017; 16 (3): 93–95.
47. Johansen M.E., Argyropoulos C. The cardiovascular outcomes, heart failure and kidney disease trials tell that the time to use sodium glucose cotransporter 2 inhibitors is now. *Clin. Cardiol.* 2020; 43 (12): 1376–1387.
48. Luo Z., Wang L., Luo J., et al. Antidiabetic agents and male fertility: unraveling the impact of glucose-lowering therapies on sperm quality in diabetic males – a narrative review. *Transl. Androl. Urol.* 2025; 14 (10): 3387–3401.
49. Dana P., Hayati Roodbari N., Yaghmaei P., Hajebrahimi Z. Effects of empagliflozin on the expression of kisspeptin gene and reproductive system function in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 1059942.
50. Kosinski C., Papadakis G.E., Salamin O., et al. Effects of empagliflozin on reproductive system in men without diabetes. *Sci. Rep.* 2024; 14 (1): 13802.
51. Kiani M., Mehranjani M.S., Shariatzadeh M.A. Empagliflozin improves sperm quality in diabetic rats by lowering oxidative stress and reducing apoptosis-related genes expression. *Reprod. Biol.* 2025; 25 (1): 100971.
52. Karaca B.U., Boran T., Köroğlu A.K., et al. Evaluation of toxic effects of dapagliflozin on reproductive system in diabetic rats. *Turk. J. Med. Sci.* 2022; 52 (4): 1362–1370.
53. Luo Z.C., Jin Z.R., Jiang Y.F., et al. The protective effects and underlying mechanisms of dapagliflozin on diabetes-induced testicular dysfunction. *Asian J. Androl.* 2023; 25 (3): 331–338.
54. Albekairi N.A., Al-Hamamah M.A., Alshamrani A.A., et al. Dapagliflozin mitigated elevated disomic and diploid sperm in a mouse model of diabetes and recover the disrupted Ogg1, Parp1, and P53 gene expression. *Biomedicines.* 2023; 11 (11): 2980.
55. Jin Z., Cao Y., Wen Q., et al. Dapagliflozin ameliorates diabetes-induced spermatogenic dysfunction by modulating the adenosine metabolism along the gut microbiota-testis axis. *Sci. Rep.* 2024; 14 (1): 641.
56. Zhu X., Xia L., Yin D., et al. Evaluating the safety and efficacy of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in subjects with prediabetes: a protocol for a randomized controlled trial. *Diabetes Ther.* 2024; 15 (5): 1231–1244.
57. Ribeiro J.C., Martins A.D., Jarak I., et al. Exenatide and dapagliflozin combination enhances Sertoli cell secretion of key metabolites for spermatogenesis. *Biomedicines.* 2022; 10 (5): 1115.
58. Li L., Dong Y.H., Bai Y., et al. Association of SGLT2is with cardiovascular and reproductive diseases: a meta-analysis based on 14 large-scale randomized trials. *Endocrine.* 2024; 84 (3): 836–841.
59. Topsakal S., Ozmen O., Asci H., et al. Dapagliflozin prevents reproductive damage caused by acute systemic inflammation through antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic mechanisms. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2024; 135 (5): 561–574.
60. Романцова Т.И. Инновационные подходы к лечению ожирения: от фармакотерапии к наномедицине. *Ожирение и метаболизм.* 2024; 21 (4): 389–404.
61. Tall Bull S., Nuffer W., Trujillo J.M. Tirzepatide: A novel, first-in-class, dual GIP/GLP-1 receptor agonist. *J. Diabetes Complications.* 2022; 36 (12): 108332.
62. Karagiannis T., Avgerinos I., Liakos A., et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol.* 2022; 65 (8): 1251–1261.
63. FDA approves new medication for chronic weight management. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-medication-chronic-weight-management> (дата обращения: 12.03.2026).
64. Garvey W.T., Frias J.P., Jastreboff A.M., et al. SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 402 (10402): 613–626.
65. Wadden T.A., Chao A.M., Machineni S., et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat. Med.* 2023; 29 (11): 2909–2918.
66. Aronne L.J., Sattar N., Horn D.B., et al. SURMOUNT-4 investigators. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA.* 2024; 331 (1): 38–48.
67. La Vignera S., Cannarella R., Garofalo V., et al. Short-term impact of tirzepatide on metabolic hypogonadism and body composition in patients with obesity: a controlled pilot study. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2025; 23 (1): 92.
68. Ahsan M., Morrison A., Gohil S., et al. A successful case of obesity pharmacotherapy reversing male infertility recovery. In: *Endocrine Abstracts*. Bioscientifica. 2026. URL: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0117/ea0117p217> (дата обращения: 12.03.2026).
69. Albokhadaim I. Tirzepatide ameliorates type 2 diabetes-associated male reproductive dysfunction via modulation of the Nrf2/Keap1 pathway. *Toxicol. Res. (Camb.).* 2026; 15 (1): tfa010.
70. Kettner J., Donnelly E., Maes M.L. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and reproductive health: current evidence and clinical implications. *J. Pharm. Practice.* 2026; 39 (3): 239–250.
71. Manzalji K.M.B., Alna'amneh S., Humaida S. The impact of GLP-1 receptor agonists on human fertility: a narrative review of the reproductive effects of semaglutide (Ozempic) and tirzepatide (Mounjaro) in men and women. *Scholars J. Med. Case Rep.* 2025; 13 (11): 2783–2787.

Reproductive Effects of Modern Hypoglycemic Drugs in Infertile Men with Type 2 Diabetes Mellitus

I.A. Tyuzikov, PhD¹, E.A. Grekov², A.V. Smirnov³

¹ 'Tandem Plus' Medical Center, Yaroslavl

² 'Hormone Life' Clinic, Moscow

³ City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg

Contact person: Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

Aim. To systematize the known reproductive effects of modern hypoglycemic drugs in infertile men with type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Key points. A review of current data has shown that all groups of modern hypoglycemic drugs generally demonstrate a convincing positive effect on the spermatogenic and endocrine functions of the testicles in men with reproductive disorders on the background of DM-2.

The most studied in terms of efficacy and safety for reproductive function are the very first modern drugs for the correction of carbohydrate disorders in DM-2 from the class of incretin mimetics – glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RAs). In all studies and meta-analyses, treatment with GLP-1RAs in men with DM-2 was associated with significant favorable changes in reproductive and hormonal profiles against the background of a simultaneous noticeable improvement in systemic metabolic parameters (insulin resistance, obesity, functional male hypogonadism) associated with DM-2 and having an independent effect on male fertility. These data clearly reflect the potential role and promising pharmacotherapeutic strategy for the use of GLP-1RAs in the treatment of male reproductive dysfunction associated with metabolic disorders, primarily obesity and DM-2. In addition, this group of hypoglycemic (sugar-lowering) drugs demonstrates additional positive effects in terms of maintaining and improving erectile function in this category of patients.

Available data on the reproductive effects of gliptins – inhibitors of dipeptidyl peptidase 4 (iDPP-4), representatives of the incretin mimetic class with 20 years of practice in the treatment of DM-2, are still small and ambiguous, and there are no systematic reviews and meta-analyses on this topic. Some researchers declare the absence of the effect of these drugs on male reproductive dysfunction in DM-2, others claim a significant improvement in spermatogenesis against the background of increased serum levels of total testosterone due to the antioxidant, anti-apoptotic and anti-inflammatory properties of iDPP-4 in relation to specific diabetic testiculopathy. Therefore, it is not yet possible to draw any unambiguous conclusions regarding the reproductive effects of iDPP-4 and the possibilities for use in patients with obesity and DM-2 with functional hypogonadism and fertility disorders. Further studies are needed to obtain clear and comprehensive objective information on the effects of these drugs on the male reproductive and endocrine systems. Few studies of the reproductive effects of gliflozines – sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (iSGLT2) – allow us to conclude that this class of drugs as a whole has a reliable protective effect against male fertility due to gonadotropic protective mechanisms (antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic, energy-providing, DNA reparative). The only available meta-analysis confirmed not only the sufficiently high safety of iSGLT2 in reproductive function, but also their great pharmacotherapeutic potential for the treatment of male infertility in DM-2 in the future.

Twincetins are dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and GLP-1 receptors agonist are the newest glucose-lowering drugs, however, few studies evaluating their reproductive aspects have convincingly shown that they have an indirect beneficial effect on male fertility due to weight loss, elimination of insulin resistance, and a decrease in the severity of testosterone aromatization to estrogen in adipose tissue. In addition, these drugs improve the androgenic status of obese and DM-2 infertile men by lowering sex hormone binding globulin levels and then increasing total and free testosterone levels. Like GLP-1RAs, twincetins show high potential for improving erectile function in this complex patient population.

Conclusion. Taking into account the 'rejuvenation' of DM-2, patients with this disease during hypoglycemic therapy need to simultaneously correct reproductive dysfunction associated with DM-2 and its key metabolic comorbidities (obesity, metabolic syndrome, functional hypogonadism), it is extremely important that drug therapy with DM-2 does not exacerbate the existing fertility disorders in these patients. The review showed that, in general, all groups of 'new' modern hypoglycemic drugs demonstrate a high profile of safe reproductive and endocrine status of infertile men with DM-2. However, confirmation of the identified reproductive effects in large randomized human clinical trials is urgently required. This is especially true for DPP-4, iSGLT2 and twincetin inhibitors, since data on these groups are still very limited in general and are mainly experimental in nature with isolated clinical studies, while the reproductive potential of GLP-1 receptor agonists has been better studied and therefore more widely covered in modern literature.

Keywords: male reproductive dysfunction, male infertility, diabetes mellitus, hypoglycemic drugs, incretin mimetics, gliptins, gliflozines, twincetins

ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

VI ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

26–27 октября 2026 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, площадь Евразии, д. 2

Уважаемые коллеги!

26–27 октября 2026 года в очном формате состоится

VI Ежегодная конференция по инфекционным болезням «ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»,
которая пройдет под эгидой
НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ПОКРОВСКОГО

Соорганизаторы:

- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского
- ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора
- ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Евразийская федерация детских докторов

Научная программа:

- Эволюция инфекционных болезней как угроза биобезопасности
- Хронические и персистирующие вирусные инфекции
- Природно-очаговые, зоонозные и особо опасные инфекции: вызовы XXI века
- Инфекционные поражения нервной системы: патогенез, исходы и нейрореабилитация
- Паразитозы: диагностические ловушки и современные протоколы лечения
- Коморбидная патология в инфектологии
- Реабилитация после инфекционных заболеваний: междисциплинарная модель от стационара до поликлиники
- Персонализированная антимикробная и противовирусная терапия: от эмпирических схем к таргетному лечению
- Иммунопрофилактика в течение всей жизни: вакцинация детей, взрослых и групп риска
- Микробиом человека и инфекционная патология: дисбиоз как фактор риска и мишень для терапии
- Инфекции и иммунодефициты: врожденные, вторичные и ятрогенные – диагностика и лечение
- Инфекционные болезни и репродуктивное здоровье: от внутриутробных инфекций до материнской и неонатальной смертности

Для участия в научной программе конференции необходимо **не позднее 10 сентября 2026 года** направить заявку в оргкомитет на сайте www.vip.congress-infection.ru.

Члены Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского имеют преимущественное право на участие в научной программе конференции.

www.vip.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Регистрация и подача тезисов

E-mail: infection@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 139-80-70; моб.: +7 (968) 916-95-37

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович

E-mail: zsv@mm-agency.ru; телефон: +7 (925) 839-63-97

Макарова Татьяна Владимировна

E-mail: mtv@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 517-70-55

Усенко Денис Валериевич

E-mail: congress-infection@pcr.ru; телефон: +7 (925) 518-47-91

Регистрация участников

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность очного посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках конференции и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава России.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей через онлайн-сервис ROBOKASSA на сайте www.vip.congress-infection.ru. Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.vip.congress-infection.ru не позднее **20 сентября 2026 года** (правила оформления тезисов размещены на сайте). Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Проведение постерной сессии для авторов тезисов не предусмотрено, а направленные тезисы для публикации не являются заявкой на выступление с докладом.

Выставка

В рамках работы конференции пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Реклама

Регистрация и подача тезисов
E-mail: infection@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 139-80-70; моб.: +7 (968) 916-95-37

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе
Захаров Сергей Валентинович
E-mail: zsv@mm-agency.ru; телефон: +7 (925) 839-63-97
Макарова Татьяна Владимировна
E-mail: mtv@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 517-70-55
Усенко Денис Валериевич
E-mail: congress-infection@pcr.ru; телефон: +7 (925) 518-47-91



Технический организатор



www.med-congress.ru



ФБУН Центральный НИИ
Эпидемиологии
Роспотребнадзора

Генеральный
информационный спонсор



www.phdynasty.ru

¹ Спортивный квартал
«Архангел Михаил»,
Екатеринбург

² Клиника
«УТМК-Здоровье»,
Екатеринбург

³ Клиника
«Софи Флёр»,
Москва

Поддерживающая терапия тестостероном у мужчин старше 40 лет: эффективность, безопасность, выбор препарата и алгоритм мониторинга

М.М. Лернер¹, Д.А. Лернер², М.О. Чупалов, к.м.н.³

Адрес для переписки: Максим Михайлович Лернер, lerner888@mail.ru

Для цитирования: Лернер М.М., Лернер Д.А., Чупалов М.О. Поддерживающая терапия тестостероном у мужчин старше 40 лет: эффективность, безопасность, выбор препарата и алгоритм мониторинга. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (31): 40–47.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-31-40-47

Цель. Обобщить данные литературы об эффективности и безопасности поддерживающей терапии тестостероном у мужчин старше 40 лет и предложить алгоритм ее поддержания и мониторинга.

Основные положения. Возрастное снижение концентрации тестостерона составляет 1–2% в год, однако клинически значимый гипогонадизм с поздним началом выявляют лишь у 2–6% мужчин 40–79 лет. В обзоре обобщены действующие клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2025 г., Эндокринологического общества США, Американской урологической ассоциации, Британского общества эндокринологов, Российской ассоциации эндокринологов, результаты рандомизированных исследований T Trials, TRAVERSE, T4DM и метаанализов 2022–2026 гг. У мужчин с подтвержденным гипогонадизмом терапия тестостероном улучшает сексуальное влечение, корригирует анемию, повышает минеральную плотность кости, не увеличивая в течение 2–3 лет риск основных сердечно-сосудистых событий и рака предстательной железы. Вместе с тем отмечены более высокая частота фибрилляции предсердий, тромбозов легочной артерии, острого почечного повреждения и переломов, наиболее частым осложнением остается эритроцитоз. Рассмотрены психоэмоциональные эффекты терапии, гинекомастия как осложнение (включая хирургическое лечение по классификации Саймона) и подавление сперматогенеза. Предложен алгоритм мониторинга с контрольными точками пороговых значений гематокрита и простатического специфического антигена через 3, 6 и 12 месяцев и далее ежегодно.

Заключение. Данные современной литературы свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности терапии тестостероном у мужчин старше 40 лет с подтвержденным диагнозом гипогонадизма, в том числе с высоким сердечно-сосудистым риском. Польза терапии наиболее убедительна в отношении сексуального влечения, коррекции анемии и минеральной плотности костной ткани.

Ключевые слова: гипогонадизм с поздним началом, терапия тестостероном, мониторинг, эритроцитоз, простатический специфический антиген, сердечно-сосудистая безопасность, TRAVERSE, сперматогенез, депрессивные симптомы, гинекомастия

Введение

Дефицит тестостерона у мужчин среднего и пожилого возраста – одна из наиболее обсуждаемых проблем современной андрологии и эндокринологии. За последние два десятилетия число назначений препаратов тестостерона многократно выросло, причем значительная их часть приходится на мужчин без биохимически подтвержденного диагноза гипогонадизма. Одновременно накапливались противоречивые данные о сердечно-сосудистой безопасности и влиянии терапии тестостероном (ТТ) на пред-

стательную железу, что привело к ограничительным предупреждениям регуляторов в 2014–2015 гг. Ситуация существенно изменилась после публикации результатов крупного рандомизированного исследования TRAVERSE (2023) и его субанализов, а также обновления рекомендаций Европейской ассоциации урологов в 2025 г. [1, 2]. В результате фокус сместился с общего вопроса «можно ли назначать тестостерон» на конкретный: «кому, как долго и под каким контролем». Для мужчин старше 40 лет, у которых ТТ, как правило, носит длительный или по-

жизненный характер, особенно важны правильный выбор лекарственной формы и четкая система мониторинга. Цель настоящего обзора – обобщить современные доказательные данные об эффективности и безопасности длительной ТТ у мужчин старше 40 лет и сформулировать практический алгоритм ее поддержания и мониторинга. Выполнен поиск публикаций в базах PubMed/MEDLINE, eLIBRARY.RU и Cochrane Library за период 2010–2026 гг. по ключевым словам: testosterone therapy, late-onset hypogonadism, testosterone replacement, TRAVERSE, haematocrit, prostate-specific antigen, spermatogenesis, а также их русскоязычным эквивалентам. В анализ включены действующие клинические рекомендации профессиональных сообществ, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) с числом участников более 500 и метаанализы РКИ. Приоритет отдавали источникам, опубликованным после 2018 г. Исследования у женщин, трансгендерных лиц и подростков, а также работы по применению анаболических стероидов в немедицинских целях не рассматривались, за исключением данных о восстановлении сперматогенеза.

Возрастная динамика тестостерона и понятие гипогонадизма с поздним началом

По данным Массачусетского исследования старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study, MMAS), уровень общего тестостерона снижается в среднем на 1,6% в год, а свободной и биодоступной фракций – на 2–3% в год. Более быстрое снижение уровня свободной фракции объясняется возрастным повышением уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) [3]. Сходные тенденции отмечены в Балтиморском лонгитюдном исследовании старения [4]. Вместе с тем снижение уровня тестостерона само по себе не всегда означает болезнь. В Европейском исследовании старения мужчин (European Male Ageing Study, EMAS) у 3369 пациентов (40–79 лет) ги-

погонадизм с поздним началом определен как сочетание трех симптомов сексуального нарушения (снижение утренних эрекций и либидо, эректильная дисфункция) при уровне общего тестостерона (ОТ), составляющем менее 11 нмоль/л, и свободного – менее 220 пмоль/л. Его распространенность составляет лишь 2,1% [5]. Неспецифические жалобы (усталость, снижение настроения, уменьшение мышечной силы) слабо коррелировали с уровнем гормона. Существенная часть случаев снижения уровня тестостерона у мужчин старше 40 лет имеет функциональный характер. Такой гипогонадизм связан с ожирением, сахарным диабетом 2 типа, хроническими заболеваниями, приемом опиоидов и глюкокортикоидов и потенциально обратим при коррекции причины [1, 2].

Диагностические критерии и показания к терапии

Все профессиональные сообщества сходятся в том, что ТТ показана только при сочетании клинических проявлений андрогенного дефицита и повторно подтвержденной низкой концентрации тестостерона. Кровь берут утром (в 7–11 часов) натощак, не менее двух раз с интервалом не менее недели [2, 6–10]. В рекомендациях профессиональных сообществ пороговые значения уровня тестостерона различаются (табл. 1), что свидетельствует не только о различиях этого уровня в популяциях, но и об отсутствии единого стандартизованного метода определения уровня гормона.

При пограничных значениях уровня ОТ (8–12 нмоль/л), а также при ожирении, в пожилом возрасте и при заболеваниях печени и щитовидной железы, изменяющих уровень ГСПГ, рекомендуется оценивать уровень свободного тестостерона. Его определяют методом равновесного диализа или рассчитывают по формуле Вермюлена с учетом уровня ГСПГ и альбумина [2, 9]. До начала лечения обязательно определение уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) для разгра-

Таблица 1. Лабораторные критерии дефицита тестостерона в различных рекомендациях

Рекомендации	Уровень ОТ	Уровень СТ	Примечание
Европейская ассоциация урологов, 2025 [5]	< 12,1 нмоль/л	< 243 пмоль/л	Оценка уровня ОТ – при наличии симптомов; при уровне ОТ 8–12 нмоль/л – оценка уровня СТ
Эндокринологическое общество США, 2018 [6]	< 9,2 нмоль/л (264 нг/дл)	Ниже нормы лаборатории	Для стандартизованных, CDC-методов
Американская урологическая ассоциация, 2018 [7]	< 10,4 нмоль/л (300 нг/дл)	–	Два утренних измерения
Британское общество эндокринологов, 2022 [8]	< 8 нмоль/л – вероятная польза от ЗГТ; при уровне 8–12 нмоль/л – оценка уровня СТ	< 0,225 нмоль/л	При уровне ОТ 8–12 нмоль/л решение о назначении ТТ индивидуально
Российская ассоциация эндокринологов, 2016 [9]	< 12,1 нмоль/л	< 243 пмоль/л	Два измерения, 7–11 ч, натощак
EMAS (исследовательский критерий) [3]	< 11 нмоль/л	< 220 пмоль/л	+ три симптома сексуального расстройства (эректильная дисфункция, снижение либидо и частоты утренних эрекций)

Примечание. ОТ – общий тестостерон; СТ – свободный тестостерон; CDC – Centers for Disease Control and Prevention; ЗГТ – заместительная гормонотерапия.

ничения первичного и вторичного гипогонадизма, а при вторичном гипогонадизме необходимы анализ уровня пролактин и, по показаниям, магнитно-резонансная томография гипоталамо-гипофизарной области головного мозга [6].

Абсолютными противопоказаниями к ТТ считают: рак предстательной и молочной железы; планирование зачатия в ближайшее время; гематокрит выше 50–54%; пальпируемый узел предстательной железы или уровень простатспецифического антигена (ПСА) выше 4 нг/мл (выше 3 нг/мл в группах высокого риска) без урологического обследования; тяжесть симптомов нижних мочевых путей по шкале International Prostate Symptom Score (IPSS) > 19–20; нелеченое тяжелое обструктивное апноэ сна; декомпенсированную сердечную недостаточность; инфаркт миокарда или инсульт в предшествующие шесть месяцев; тромбофилию [2, 6, 7, 9].

Эффективность терапии тестостероном: данные рандомизированных исследований

Сексуальная функция

В исследовании Testosterone Trials с участием 790 мужчин старше 65 лет (исходный уровень ОТ < 275 нг/дл) продолжительностью 12 месяцев трансдермальный тестостерон умеренно улучшил сексуальную активность, либидо и в меньшей степени эректильную функцию. Влияния на жизненный тонус и выраженного влияния на физическую работоспособность не выявлено [11]. В исследовании TRAVERSE у мужчин со сниженным либидо ТТ повышала сексуальное влечение и частоту сексуальной активности, но не улучшала эректильную функцию [12]. Следовательно, при эректильной дисфункции ТТ не заменяет ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, но может повышать их эффективность у мужчин с гипогонадизмом [2].

Углеводный обмен

В исследовании T4DM у 1007 мужчин 50–74 лет с абдоминальным ожирением и предиабетом или впервые выявленным диабетом ТТ (тестостерона ундеканат) на фоне программы изменения образа жизни способствовала снижению частоты сахарного диабета 2 типа с 21 до 12% через два года (отношение рисков (ОР) 0,59), однако у 22% пациентов этой группы развился гематокрит выше 54% [13]. По данным исследования TRAVERSE, ТТ у мужчин с гипогонадизмом и предиабетом не снижала статистически значимо риск прогрессирования сахарного диабета [14]. Таким образом, изменение образа жизни остается основой лечения, а тестостерон – дополнительным инструментом.

Анемия и костная ткань

В исследовании TRAVERSE исходно анемия была выявлена у 15,7% участников. Через шесть месяцев она корригировалась у 41,0% получавших тестостерон, в отличие от 27,5% в группе плацебо [15]. ТТ повышала минеральную плотность костной ткани, однако частота клинических переломов оказалась выше в группе пациентов, получавших тестостерон: 3,5 против 2,5% [16]. Возможными объяснениями считают повышение физической активности

и отсутствие отбора участников по риску остеопороза. Поэтому ТТ не рекомендуется как самостоятельное средство профилактики переломов [1, 16].

Настроение и когнитивные функции. У мужчин с гипогонадизмом и легкими депрессивными симптомами описано умеренное улучшение настроения. Для лечения большой депрессии и когнитивных нарушений доказательств эффективности ТТ недостаточно [1, 2, 11].

Практически важный вывод: эффект ТТ следует оценивать через 3–6 месяцев. При отсутствии улучшения симптомов, послуживших поводом к назначению, терапию рекомендуется прекратить и искать иные причины жалоб [2, 6].

Безопасность длительной терапии

Сердечно-сосудистая система

В исследование TRAVERSE были включены 5246 мужчин 45–80 лет с уровнем ОТ менее 300 нг/дл и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким сердечно-сосудистым риском. Участники получали 1,62%-ный гель тестостерона или плацебо (средняя длительность лечения – 21,7 месяца, наблюдения – 33 месяца). Частота основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 7,0% в группе ТТ против 7,3% в группе плацебо (ОР 0,96; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,78–1,17), что подтвердило гипотезу о безопасности ТТ [17]. Вместе с тем в группе ТТ чаще регистрировали фибрилляцию предсердий (3,5 против 2,4%), острое почечное повреждение (2,3 против 1,5%) и тромбоэмболию легочной артерии (0,9 против 0,5% в группе плацебо) [17].

При метаанализе индивидуальных данных 35 РКИ (5601 участник) не было выявлено увеличения сердечно-сосудистого риска в кратко- и среднесрочной перспективе [18]. Аналогичный результат получен в метаанализе 41 РКИ (11 161 участник) 2026 г.: отношение шансов (ОШ) для основных сердечно-сосудистых событий составило 0,83 (95% ДИ 0,52–1,32) [19]. На основании этих данных в рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2025 г. ТТ допускается у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями при стабильном состоянии. Однако у пациентов с фибрилляцией предсердий в анамнезе или высоким тромбоэмболическим риском ее следует применять с осторожностью [1, 2].

Предстательная железа

Согласно модели насыщения, андрогенные рецепторы предстательной железы насыщаются уже при концентрациях тестостерона ниже нормальных. Поэтому дальнейшее повышение уровня гормона не приводит к пропорциональному росту ткани [20]. В субанализе TRAVERSE частота рака предстательной железы высокой степени злокачественности была низкой и статистически значимо не различалась между группами. Частота острой задержки мочи, инвазивных урологических вмешательств и тяжести симптомов нижних мочевых путей по шкале IPSS тоже не различалась [21]. В метаанализе 2026 г. также не выявлена связь ТТ с увеличением риска клинически значимого рака предстательной железы (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,39–3,26) [19]. Тем не менее контроль ПСА остается обязательным, поскольку в начале терапии уровень ПСА

закономерно возрастает, а данные длительностью более пяти лет ограничены.

Эритроцитоз – наиболее частое дозозависимое нежелательное явление ТТ. Его механизм связан со стимуляцией эритропоэтина и подавлением гепсидина с увеличением доступности железа [22]. Риск наиболее высок при внутримышечном введении эфиров короткого и среднего действия, которые создают супрафизиологические пиковые концентрации гормона в крови, и значительно ниже при трансдермальной доставке препарата [22]. При гематокрите выше 54% необходимы: временная отмена терапии, снижение дозы или удлинение интервала между введениями, переход на трансдермальную форму и обследование по поводу апноэ сна. Терапевтическая флеботомия рассматривается как вспомогательная мера [2, 6, 22].

Фертильность

Экзогенный тестостерон по механизму отрицательной обратной связи подавляет секрецию ЛГ и ФСГ, снижает интратестикулярную концентрацию тестостерона и вызывает олиго- или азоосперию у большинства мужчин. Поэтому ТТ противопоказана при планировании отцовства [2, 6]. После отмены приема андрогенов восстановление сперматогенеза до концентрации 20 млн/мл происходит у 67% мужчин через 6 месяцев, у 90% через 12 месяцев и практически у всех через 24 месяца [23]. Однако в более старшем возрасте и при большей длительности приема тестостерона этот период удлиняется [24]. Сохранение сперматогенеза на фоне ТТ возможно при одновременном назначении низких доз хорионического гонадотропина (500 МЕ через день) [25]. Для восстановления сперматогенеза после отмены ТТ используют гонадотропины (хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), при необходимости с ФСГ) и off-label – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов [26]. Для мужчин старше 40 лет, партнерши которых находятся в репродуктивном возрасте, этот аспект требует обязательного обсуждения с врачом до начала терапии.

Среди прочих нежелательных явлений описаны акне, гинекомастия, задержка жидкости, усугубление обструктивного апноэ сна, снижение объема яичек и реакции в месте введения. При внутримышечном введении тестостерона ундеcanoата в редких случаях регистрировалась масляная микроэмболия легочных сосудов [2, 6].

Психоэмоциональное состояние на фоне терапии

Андрогены влияют на лимбическую систему и префронтальную кору головного мозга через андрогеновые и (после ароматизации) эстрогеновые рецепторы. При низком уровне тестостерона часто происходит снижение настроения, энергичности и мотивации. Однако эти симптомы неспецифичны и в значительной мере пересекаются с проявлениями депрессивного расстройства, хронического стресса, нарушений сна и ожирения [2, 5].

Эффект терапии

В метаанализе 27 РКИ (1890 мужчин) ТТ ассоциировалась со статистически значимым, но небольшим уменьшением депрессивных симптомов, ковариация (g Хеджеса) соста-

вила около 0,21. Эффект был более выражен при более высоких дозах [27]. В исследовании TRAVERSE клинически значимые депрессивные симптомы (количество баллов по опроснику Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) > 4) исходно имелись у более половины участников (50,8% из 5204). У этих мужчин ТТ умеренно улучшала настроение и энергичность по сравнению с плацебо, но не влияла на когнитивные функции и качество сна. В малочисленной подгруппе с хроническим депрессивным расстройством низкой интенсивности различий не получено [28]. Таким образом, тестостерон не является антидепрессантом. При клинически выраженной депрессии пациенту необходимы стандартное психиатрическое или психотерапевтическое лечение, а ТТ может играть лишь вспомогательную роль при подтвержденном гипогонадизме [2, 6, 28].

Колебания настроения и супрафизиологические дозы

При использовании эфиров тестостерона короткого и среднего действия наблюдаются пики и спады концентрации гормона в крови. Пациенты нередко описывают это как чередование периодов повышенной энергии и раздражительности с периодами упадка сил к концу межинъекционного интервала. Перевод на формы со стабильной фармакокинетикой обычно уменьшает эти колебания [2, 22]. В РКИ при приеме супрафизиологических доз тестостерона (600 мг/нед) у части здоровых добровольцев отмечены гипоманиакальные проявления и повышенная агрессивность [29]. Это подчеркивает необходимость удержания концентрации гормона в физиологическом диапазоне.

Самостоятельное применение и синдром отмены

Мужчины, занимающиеся силовыми видами спорта, нередко применяют андрогены без назначения врача в дозах, многократно превышающих заместительные. Описан синдром зависимости от анаболических стероидов. Он характеризуется продолжением приема, несмотря на нежелательные последствия, связан с дисморфией мышц, а при отмене – с депрессивной симптоматикой, астенией и снижением либидо на фоне глубокого вторичного гипогонадизма [30]. Период восстановления собственной секреции гормона после отмены является временем повышенного риска аффективных нарушений и требует психологического сопровождения.

Целесообразно:

- до начала ТТ проводить скрининг депрессивных и тревожных симптомов с помощью валидированных шкал (PHQ-9, Generalized Anxiety Disorder 7-item scale (GAD-7)) и оценивать выраженность симптомов андрогенного дефицита (шкала Aging Males' Symptoms, AMS);
- обсуждать с пациентом реалистичные ожидания: улучшение либидо вероятно, а выраженное изменение настроения, работоспособности и внешности – нет;
- повторять оценку через 3–6 месяцев;
- при самостоятельном применении андрогенов в анамнезе, признаках дисморфии мышц или планируемой отмене терапии привлекать клинического психолога. Когнитивно-поведенческие методики и мотивационное консультирование помогают пациенту успешно

пройти период отмены и снижают риск возобновления бесконтрольного приема [30].

Гинекомастия как осложнение терапии

Гинекомастия – доброкачественная пролиферация железистой ткани грудной железы у мужчин. Основным механизм ее развития – нарушение соотношения эстрогенов и андрогенов в организме [31]. На фоне ТТ избыток экзогенного тестостерона ароматизируется в эстрадиол, преимущественно в жировой ткани. Поэтому риск гинекомастии выше при ожирении, использовании эфиров с высокими пиковыми концентрациями, при дозах выше заместительных, а также при сочетании с приемом ХГЧ, который стимулирует секрецию эстрадиола клетками Лейдига [22, 31]. Следует отличать истинную гинекомастию от липомастии (отложения жира без железистого компонента) и исключать рак грудной железы. Для этого проводят осмотр, пальпацию и при необходимости ультразвуковое исследование или маммографию [31, 32].

Профилактика и консервативное лечение

Уровень эстрадиола рутинно не контролируют, однако при появлении болезненности или нагрубания грудных желез это исследование обоснованно [6]. При гинекомастии первым шагом является коррекция ТТ: снижение дозы, переход на трансдермальную форму или ундеканат пролонгированного действия, а также снижение массы тела. Европейская академия андрологии не рекомендует рутинное применение селективных эстроген-рецепторных модуляторов и ингибиторов ароматазы при гинекомастии [32]. Вместе с тем при недавно возникшей болезненной гинекомастии (длительностью 6–12 месяцев) описано эффективное применение тамоксифена 10–20 мг/сут курсом до трех месяцев (вне инструкции, off-label) [31]. Использование ингибиторов ароматазы для профилактики гинекомастии на фоне ТТ не рекомендуют, так как они снижают минеральную плотность кости и могут ухудшать липидный профиль и либидо [2, 6].

Хирургическое лечение

При длительно существующей (более 12 месяцев) гинекомастии пролиферативная фаза заболевания сменяется фиброзной. На этом этапе консервативное лечение неэффективно, и методом выбора становится хирургическая

коррекция [31, 32]. Объем вмешательства определяется степенью увеличения и избытком кожи по классификации Саймона (табл. 2) [33, 34].

Наиболее частые осложнения – гематома, серома, неровность контура, западение сосково-ареолярного комплекса и нарушение чувствительности, рецидив возможен при сохранении гормонального дисбаланса [34]. Поэтому у пациентов, принимающих ТТ, операцию целесообразно планировать после стабилизации режима терапии (стабильная доза не менее 6–12 месяцев, уровни эстрадиола и тестостерона в целевом диапазоне). После операции продолжают контроль показателей, направленный на устранение причины гинекомастии. Это осложнение нередко вызывает выраженный психологический дискомфорт и избегающее поведение пациента. Это еще одна точка взаимодействия андролога, пластического хирурга и клинического психолога.

Выбор лекарственной формы для длительной терапии

Цель ТТ – поддержание концентрации тестостерона в диапазоне референсных значений. Американская урологическая ассоциация считает целевым уровнем 450–600 нг/дл (15,6–20,8 нмоль/л) [7]. Для длительной ТТ предпочтительны формы, обеспечивающие стабильную концентрацию гормона без выраженных пиков (табл. 3). Короткодействующие эфиры, в частности пропионат тестостерона, требуют инъекций каждые 2–3 дня и создают значительные колебания уровня гормона. Поэтому для поддерживающей терапии они наименее удобны. При выборе формы учитывают предпочтения пациента, стоимость, исходный гематокрит, риск передачи геля партнерше и детям при контакте с кожей, а также планы на отцовство. Трансдермальные формы позволяют быстро прекратить действие препарата при возникновении осложнений. Ундеканат пролонгированного действия удобен при стабильной длительной терапии после подтверждения хорошей переносимости [2, 8].

Алгоритм мониторинга поддерживающей терапии

Обобщение положений рекомендаций [2, 6–9] позволяет предложить единый алгоритм контроля (табл. 4). Концентрацию тестостерона оценивают в фиксированный момент фармакокинетического цикла. Для геля это 2–8 часов после нанесения (не ранее чем через 1–2 недели

Таблица 2. Классификация гинекомастии по системе Саймона и выбор хирургической тактики [33, 34]

Степень гинекомастии	Характеристика	Хирургическая тактика
I	Небольшое увеличение без избытка кожи	Подкожная мастэктомия через периареолярный доступ, при жировом компоненте в сочетании с липосакцией
IIa	Умеренное увеличение без избытка кожи	Липосакция в сочетании с иссечением железистой ткани через периареолярный доступ
IIb	Умеренное увеличение с избытком кожи	Липосакция и мастэктомия; при недостаточной ретракции кожи – ее периареолярная подтяжка
III	Выраженное увеличение с избытком кожи, птоз	Мастэктомия с резекцией кожи, при необходимости со свободной пересадкой сосково-ареолярного комплекса

от начала ТТ), для эфиров средней продолжительности действия – середина интервала между инъекциями, для ундеканоата пролонгированного действия – непосредственно перед очередной инъекцией.

При повышении уровня ПСА более чем на 1,4 нг/мл в течение первых 12 месяцев, подтвержденном уровне ПСА выше 4,0 нг/мл или выявлении изменений при пальцевом ректальном исследовании пациента направляют к урологу [6]. Уровень эстрадиола рутинно не контролируют; его определяют при гинекомастии в случае болезненности грудных желез. Ингибиторы ароматазы для профилак-

тического снижения уровня эстрадиола не рекомендуются [2, 6]. У мужчин с сахарным диабетом дополнительно контролируют гликированный гемоглобин и показатели липидного обмена [10].

Длительность терапии и ее прекращение

При органическом (первичном или вторичном) гипогонадизме ТТ, как правило, пожизненная. При функциональном гипогонадизме, ассоциированном с ожирением и метаболическими нарушениями, первым этапом должны быть снижение массы тела, увеличение физической

Таблица 3. Основные лекарственные формы тестостерона для длительной терапии [2, 6, 8, 9, 22]

Лекарственная форма	Режим применения	Фармакокинетика	Особенности
Гель тестостерона 1–1,62%	Ежедневно на кожу, 50–100 мг тестостерона	Стабильная концентрация, близкая к физиологической	Наименьший риск эритроцитоза; риск переноса при контакте
Тестостерона ундеканоат, в/м, 1000 мг	Нагрузочная инъекция, через 6 нед., далее каждые 10–14 нед.	Стабильный уровень без выраженных пиков	Удобен для длительной терапии; после отмены уровень тестостерона снижается до исходных значений в течение нескольких недель
Смесь эфиров тестостерона, 250 мг	В/м каждые 2–3 нед.	Пик в первые дни, спад к концу интервала	Колебания самочувствия; выше риск эритроцитоза
Тестостерона пропионат	В/м каждые 2–3 дня	Короткий период полувыведения, частые пики	Для поддерживающей терапии неудобен
Тестостерона ундеканоат перорально	2–3 раза в сутки с жирной пищей	Вариабельная всасываемость	Сложный контроль; ограниченная доступность

Таблица 4. Алгоритм мониторинга поддерживающей терапии тестостероном (обобщение [2, 6–9])

Показатель	Исходно	3–6 мес.	12 мес. и далее ежегодно	Порог для изменения тактики
Симптомы (шкала AMS, IIEF)	+	+	+	Нет эффекта через 3–6 мес. – отмена, поиск иных причин
ОТ	+	(×2)	+	Уровень вне референсных значений – коррекция дозы или интервала
Гематокрит, гемоглобин	+	+	+	> 50% до начала – необходимо обследование; > 54% – отмена или снижение дозы
ПСА (с 40 лет)	+	+	+	Прирост > 1,4 нг/мл за 12 мес. или > 4,0 нг/мл – консультация уролога
Пальцевое ректальное исследование	+	По показаниям	+	Узел или уплотнение – консультация уролога
ЛГ, ФСГ, пролактин	+	–	–	Вторичный гипогонадизм – поиск причины
Липиды, глюкоза/НbA1c	+	+	+	Коррекция факторов риска
Минеральная плотность кости	При остеопении	–	Через 1–2 года	По показаниям
Симптомы апноэ сна, повышенные АД, масса тела	+	+	+	Появление апноэ – обследование, коррекция дозы
Осмотр грудных желез	+	+	+	Болезненность, увеличение – добавление эстрадиола, коррекция терапии
Психоэмоциональный статус (PHQ-9, GAD-7)	+	+	+	Выраженные симптомы – консультация психолога или психиатра
Репродуктивные планы	+	+	+	Планирование зачатия – отмена ТТ, назначение гонадотропинов

Примечание. IIEF – International Index of Erectile Function (Международный индекс эректильной функции); НbA1c – гликированный гемоглобин; АД – артериальное давление.

активности, нормализация сна и отказ от препаратов, подавляющих гонадную ось. ТТ может рассматриваться как временная мера с последующей оценкой возможности отмены [1, 2, 8]. После прекращения приема экзогенного тестостерона восстановление собственной секреции у мужчин старше 40 лет может занимать от нескольких месяцев до года и более [23, 24]. В этот период возможно транзиторное усиление симптомов гипогонадизма.

Заключение

Современные данные, прежде всего результаты исследования TRAVERSE, свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности терапии тестостероном у мужчин старше 40 лет с подтвержденным гипогонадизмом, включая пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Польза терапии наиболее убедительна в отношении сексуального влечения, коррекции анемии и минеральной плотности костной ткани. Влияние на углеводный обмен, настроение и физическую работоспособность умеренное. Ключевыми условиями безопасного поддержания терапии являются:

- строгое соблюдение диагностических критериев (симптомы в сочетании с повторно подтвержденным низким уровнем тестостерона в крови);
- выбор формы, обеспечивающей стабильный целевой уровень гормона;
- регулярный контроль гематокрита и уровня ПСА с четкими критериями для изменения тактики;
- оценка эффективности через 3–6 месяцев и отмена терапии при отсутствии эффекта;
- скрининг психоэмоционального состояния и формирование реалистичных ожиданий пациента, психологическое сопровождение при отмене терапии;
- регулярный осмотр грудных желез, коррекция режима при гинекомастии и своевременное направление к пластическому хирургу при фиброзной стадии;
- обязательное обсуждение репродуктивных планов до начала лечения. 🌐

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Литература

1. Bhasin S., Snyder P.J. Testosterone treatment in middle-aged and older men with hypogonadism. N. Engl. J. Med. 2025; 393 (6): 581–591.
2. Salonia A., Capogrosso P., Boeri L., et al. European Association of Urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2025 update on male hypogonadism, erectile dysfunction, premature ejaculation, and Peyronie's disease. Eur. Urol. 2025; 88 (1): 76–102.
3. Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A., et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87 (2): 589–598.
4. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D., et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86 (2): 724–731.
5. Wu F.C.W., Tajar A., Beynon J.M., et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N. Engl. J. Med. 2010; 363 (2): 123–135.
6. Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R., et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2018; 103 (5): 1715–1744.
7. Mulhall J.P., Trost L.W., Brannigan R.E., et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. J. Urol. 2018; 200 (2): 423–432.
8. Jayasena C.N., Anderson R.A., Llahana S., et al. Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism. Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2022; 96 (2): 200–219.
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. М.: Российская ассоциация эндокринологов, 2016.
10. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. Ожирение и метаболизм. 2017; 14 (4): 83–92.
11. Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R., et al. Effects of testosterone treatment in older men. N. Engl. J. Med. 2016; 374 (7): 611–624.
12. Pencina K.M., Travison T.G., Cunningham G.R., et al. Effect of testosterone replacement therapy on sexual function and hypogonadal symptoms in men with hypogonadism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2024; 109 (2): 569–580.
13. Wittert G., Bracken K., Robledo K.P., et al. 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.
14. Bhasin S., Lincoff A.M., Nissen S.E., et al. Effect of testosterone on progression from prediabetes to diabetes in men with hypogonadism: a substudy of the TRAVERSE randomized clinical trial. JAMA Intern. Med. 2024; 184 (4): 353–362.
15. Pencina K.M., Travison T.G., Artz A.S., et al. Efficacy of testosterone replacement therapy in correcting anemia in men with hypogonadism: a randomized clinical trial. JAMA Netw. Open. 2023; 6 (10): e2340030.
16. Snyder P.J., Bauer D.C., Ellenberg S.S., et al. Testosterone treatment and fractures in men with hypogonadism. N. Engl. J. Med. 2024; 390 (3): 203–211.
17. Lincoff A.M., Bhasin S., Flevaris P., et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. N. Engl. J. Med. 2023; 389 (2): 107–117.
18. Hudson J., Cruickshank M., Quinton R., et al. Adverse cardiovascular events and mortality in men during testosterone treatment: an individual patient and aggregate data meta-analysis. Lancet Healthy Longev. 2022; 3 (6): e381–e393.

19. García-Becerra C.A., Arias-Gallardo M.I., Juárez-García J.E., et al. Cardiovascular and prostate cancer risk associated to testosterone replacement therapy – a systematic review and meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Int. J. Impot. Res.* 2026; 38: 1–11.
20. Morgentaler A., Traish A.M. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur. Urol.* 2009; 55 (2): 310–320.
21. Bhasin S., Travison T.G., Pencina K.M., et al. Prostate safety events during testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: a randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open.* 2023; 6 (12): e2348692.
22. Ohlander S.J., Varghese B., Pastuszak A.W. Erythrocytosis following testosterone therapy. *Sex. Med. Rev.* 2018; 6 (1): 77–85.
23. Liu P.Y., Swerdloff R.S., Christenson P.D., et al. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet.* 2006; 367 (9520): 1412–1420.
24. Kohn T.P., Louis M.R., Pickett S.M., et al. Age and duration of testosterone therapy predict time to return of sperm count after human chorionic gonadotropin therapy. *Fertil. Steril.* 2017; 107 (2): 351–357.
25. Hsieh T.C., Pastuszak A.W., Hwang K., Lipshultz L.I. Concomitant intramuscular human chorionic gonadotropin preserves spermatogenesis in men undergoing testosterone replacement therapy. *J. Urol.* 2013; 189 (2): 647–650.
26. Desai A., Yassin M., Cayetano A., et al. Understanding and managing the suppression of spermatogenesis caused by testosterone replacement therapy (TRT) and anabolic-androgenic steroids (AAS). *Ther. Adv. Urol.* 2022; 14: 17562872221105017.
27. Walther A., Breidenstein J., Miller R. Association of testosterone treatment with alleviation of depressive symptoms in men: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2019; 76 (1): 31–40.
28. Bhasin S., Seidman S., Travison T.G., et al. Depressive syndromes in men with hypogonadism in the TRAVERSE trial: response to testosterone-replacement therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024; 109 (7): 1814–1826.
29. Pope H.G. Jr., Kouri E.M., Hudson J.I. Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men: a randomized controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2000; 57 (2): 133–140.
30. Kanayama G., Brower K.J., Wood R.I., et al. Anabolic-androgenic steroid dependence: an emerging disorder. *Addiction.* 2009; 104 (12): 1966–1978.
31. Braunstein G.D. Gynecomastia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (12): 1229–1237.
32. Kanakis G.A., Nordkap L., Bang A.K., et al. EAA clinical practice guidelines – gynecomastia evaluation and management. *Andrology.* 2019; 7 (6): 778–793.
33. Simon B.E., Hoffman S., Kahn S. Classification and surgical correction of gynecomastia. *Plast. Reconstr. Surg.* 1973; 51 (1): 48–52.
34. Holzmer S.W., Lewis P.G., Landau M.J., Hill M.E. Surgical management of gynecomastia: a comprehensive review of the literature. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2020; 8 (10): e3161.

Maintenance Testosterone Therapy in Men over 40: Efficacy, Safety, Choice of Formulation and Monitoring Algorithm

M.M. Lerner¹, D.A. Lerner², M.O. Chupalov, PhD³

¹ 'Archangel Michael' Sports Quarter, Ekaterinburg

² 'UGMK-Health' Clinic, Ekaterinburg

³ 'Sophie Fleur' Clinic, Moscow

Contact person: Maksim M. Lerner, lerner888@mail.ru

Aim. To summarize the literature data on the efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men over 40 years of age and to propose an algorithm for its maintenance and monitoring.

Key points. Serum testosterone declines with age by 1–2% per year, yet clinically relevant late-onset hypogonadism is found in only 2–6% of men aged 40–79 years. This review summarizes current clinical guidelines (European Association of Urology 2025, Endocrine Society, American Urological Association, Society for Endocrinology, Russian Association of Endocrinologists), the results of the T Trials, TRAVERSE and T4DM randomized trials, and meta-analyses published in 2022–2026. In men with confirmed hypogonadism, testosterone therapy improves sexual desire, corrects anaemia, increases bone mineral density and, over 2–3 years, does not increase the risk of major adverse cardiovascular events or prostate cancer. However, higher incidences of atrial fibrillation, pulmonary embolism, acute kidney injury and fractures have been reported, and erythrocytosis remains the most common adverse effect. Psycho-emotional effects of therapy, gynaecomastia as a complication (including surgical management according to the Simon classification) and suppression of spermatogenesis are discussed. A monitoring algorithm is proposed with checkpoints at 3–6 and 12 months and annually thereafter, including haematocrit and prostate-specific antigen thresholds.

Conclusion. Current literature data indicate an acceptable safety profile for testosterone therapy in men over 40 years of age with a confirmed diagnosis of hypogonadism, including those with high cardiovascular risk. The benefits of therapy are most convincing regarding sexual desire, correction of anemia, and bone mineral density.

Keywords: late-onset hypogonadism, testosterone therapy, monitoring, erythrocytosis, prostate-specific antigen, cardiovascular safety, TRAVERSE, spermatogenesis, depressive symptoms, gynaecomastia

Персонализированный подход к диагностике и профилактике хронической болезни почек в Прибайкалье: актуальность и перспективы исследований

Т.В. Егорова, к.м.н.¹, Г.М. Орлова, д.м.н., проф.², Н.Ю. Ромазина, к.м.н.²

Адрес для переписки: Татьяна Владимировна Егорова, dr.egorova@mail.ru

Для цитирования: Егорова Т.В., Орлова Г.М., Ромазина Н.Ю. Персонализированный подход к диагностике и профилактике хронической болезни почек в Прибайкалье: актуальность и перспективы исследований. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (31): 48–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-31-48-52

Цель. Проанализировать современные данные литературы и обосновать необходимость дифференцированного изучения факторов риска хронической болезни почек (ХБП) у представителей русского и бурятского населения Прибайкалья.

Основные положения. ХБП признана глобальной угрозой общественному здоровью с выраженной гетерогенностью эпидемиологических характеристик. Этническая принадлежность является важным фактором, определяющим риск развития и прогноз заболевания, что требует углубленного изучения региональных особенностей. Прибайкалье, характеризующееся полиэтническим составом населения (преимущественно русское и бурятское население) на фоне специфических климатогеографических условий, представляет собой уникальную модель для изучения этиопатогенетических факторов нефропатий. В статье обоснована необходимость отдельного изучения факторов риска ХБП у русского и бурятского населения Прибайкалья на основе актуальных данных и представлен дизайн проспективного исследования 2026–2028 гг., направленного на комплексное изучение факторов риска, генетической предрасположенности и особенностей оценки функции почек у представителей двух основных этнических групп региона.

Заключение. Результаты работы позволят разработать персонализированные и риск-ориентированные подходы к профилактике, ранней диагностике и лечению ХБП с учетом региональных и этнических особенностей, что будет способствовать снижению заболеваемости и улучшению качества жизни населения Прибайкалья.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, этническая принадлежность, Прибайкалье, факторы риска, региональные особенности, персонализированная медицина

Введение

В настоящее время хроническая болезнь почек (ХБП) признана одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. По оценкам международных экспертов, более 850 млн человек во всем мире страдают различными заболеваниями почек, что по масштабам сопоставимо с пандемией сахарного диабета (СД) [1, 2]. Смертность, связанная с заболеваниями почек, за период с 1990 по 2017 г. выросла на 41,5%, а распространенность ХБП в общей популяции достигает 13,4%, что делает это заболевание одной из наиболее быстрорастущих угроз для здоровья населения [3, 4]. По прогнозам, к 2040 г. ХБП войдет в пятерку основных причин смертности в мире [2].

В Российской Федерации ситуация также остается напряженной. Согласно результатам эпидемиологических исследований, признаки ХБП выявляют у 26% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у 36% лиц старше 60 лет [5]. Особую тревогу вызывает рост частоты ХБП у пациентов с СД 2 типа (СД 2): за последнее десятилетие этот показатель увеличился в 3,7 раза – с 5,2 до 19,1% [6]. На фоне глобальной эпидемии ХБП особое значение приобретает изучение региональных и этнических особенностей распространенности, факторов риска и течения заболевания. Данные литературы убедительно свидетельствуют о том, что этническая принадлежность является значимым фактором, ассоциированным с риском развития и прогрессирования ХБП [7, 8]. В этой связи Прибайкалье представляет собой уникальную территорию для проведения этнически ориентированных нефрологических исследований в силу полиэтничного состава населения с доминированием двух крупных этнических групп – русских и бурят, имеющих генетические, социально-экономические и культурные особенности.

Эпидемиология хронической болезни почек в Прибайкалье: региональные особенности

Прибайкальский регион характеризуется сложными климатическими и географическими условиями, которые могут выступать дополнительными факторами риска развития заболеваний почек. В исследованиях, проведенных на территории Иркутской области, показаны существенные различия распространенности хронической почечной недостаточности (ХПН) между отдельными районами региона. В частности, в Эхирит-Булагатском районе Усть-Ордынского Бурятского округа данный показатель достиг 420,1 случая на 100 тыс. взрослого населения, что в несколько раз превышает средние значения по области (80,6–85,4 на 100 тыс.) [9]. Высокая распространенность ХПН в Бурятском национальном округе обусловлена большей частотой почечной патологии среди лиц бурятской национальности. При анализе этиологической структуры азотемической ХПН не выявлены этнические различия:

во всех группах преобладающими причинами были гломерулонефриты, диабетическая нефропатия и поражение почек, ассоциированное с артериальной гипертензией (АГ) [9].

Особого внимания заслуживают данные о распространенности посткапилляротоксического гломерулонефрита (поражение почек при геморрагическом васкулите или пурпуре Шенлейна – Геноха) среди населения Прибайкалья. В исследованиях показано, что пурпура Шенлейна – Геноха и ее почечные проявления достоверно чаще встречаются в бурятской этнической группе [10, 11]. Частота геморрагического васкулита и посткапилляротоксического гломерулонефрита в Усть-Ордынском Бурятском округе в три раза выше по сравнению с г. Иркутском [11]. Среди бурят с посткапилляротоксическим гломерулонефритом преобладают лица мужского пола, заболевшие в детском возрасте [10]. Это наблюдение согласуется с данными литературы о генетической предрасположенности к IgA-нефропатии и геморрагическому васкулиту, которые, по современным представлениям, могут рассматриваться как различные проявления одного патогенетического процесса [12]. Распространенность IgA-нефропатии существенно варьирует в различных географических областях и этнических группах Прибайкалья, что подтверждает важную роль генетических факторов в развитии данной патологии [11].

Вариабельность эндогенных маркеров фильтрационной функции почек, обусловленная антропометрическими и этническими особенностями популяции, является одним из ключевых препятствий для внедрения персонализированной диагностики ХБП. Согласно данным литературы, точность расчетной скорости клубочковой фильтрации по уровню сывороточного креатинина (pCKФ-креат.) может быть существенно снижена у представителей азиатской расы, так как стандартные международные уравнения изначально разрабатывались и валидировались преимущественно на базах данных популяций европеоидной и негроидной рас [13]. Это относится и к бурятскому этносу, составляющему значительную часть населения Прибайкалья. Исследователи отмечают, что азиатская когорта характеризуется особым фенотипом: при сопоставимом или даже более низком индексе массы тела у данных пациентов наблюдается меньший объем скелетной мускулатуры при относительно высоком содержании жировой ткани [14, 15]. Поскольку уровень креатинина напрямую коррелирует с мышечной массой, его низкая базальная концентрация у представителей бурятской популяции и, как следствие, потенциальное завышение pCKФ-креат. может маскировать реальное снижение функции почек, приводя к гиподиагностике ХБП на ранних стадиях.

В отличие от креатинина, содержание цистатина С в сыворотке крови практически не зависит от мышечной массы, пола и особенностей питания, что де-

лает его более чувствительным предиктором почечной дисфункции в специфических этнических группах [16]. Применение рСКФ по уровню цистатина С (рСКФ-цис. С) или комбинированной формулы с использованием двух лабораторных маркеров (креатинин (сr) и цистатин С (cys)) CKD-EPI_cr-cys рассматривается как золотой стандарт уточняющей диагностики в случаях, когда оценка рСКФ-креат. дает сомнительные результаты [17, 18]. С учетом региональной специфики Прибайкалья проведение сравнительного анализа рСКФ-креат. и рСКФ-цис. С именно в бурятской когорте является клинически обоснованным, что позволит сформулировать специфические для популяции рекомендации по оптимальному выбору формулы для расчета СКФ в Прибайкалье. В ходе предыдущих проведенных в регионе исследований были определены независимые факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом при посткапилляротоксическом гломерулонефрите. Среди них выделены: возраст манифестации заболевания 31–45 лет, АГ, гиперазотемия в дебюте, отсутствие антикоагулянтной терапии, а также суточная протеинурия более одного грамма [11]. Эти результаты создают основу для проведения дальнейших проспективных исследований и разработки персонализированных подходов к ведению пациентов с учетом региональных особенностей.

Факторы риска хронической болезни почек и этническая принадлежность

В основе патогенеза ХБП лежит взаимодействие генетических, метаболических, гемодинамических и средовых факторов. В этом контексте особую значимость приобретает изучение классических факторов риска, таких как избыточная масса тела, АГ, гиперурикемия и нарушения углеводного обмена с учетом этноспецифических характеристик.

Ожирение и метаболические нарушения

При проведении исследований в Прибайкальском регионе выявлены существенные межэтнические различия метаболических показателей у женщин двух основных этнических групп. У буряток, несмотря на меньшую массу тела и окружность талии, концентрация лептина в крови оказалась выше по сравнению с русскими женщинами [19]. Этот факт может указывать на повышенный кардиометаболический риск в данной группе, учитывая известную связь повышенного уровня лептина в крови с развитием инсулинорезистентности и других метаболических нарушений. Выявлены различия в факторах риска развития ожирения: у бурятских женщин большее значение имеет наследственная предрасположенность, тогда как у русских – возраст [19]. Полученные данные указывают на необходимость дифференцированного подхода к оценке метаболического риска в разных этнических группах. Также выявлены существенные межэтнические различия маркеров, ассоциированных с СД 2. В группе русских женщин значимым предик-

тором развития СД 2 выступает нарушенная гликемия натощак, что обосновывает необходимость раннего выявления и активной терапевтической тактики в этой популяции. У женщин бурятской национальности ключевым прогностическим фактором служит нарушение толерантности к глюкозе, что требует особого внимания к скринингу данных нарушений углеводного обмена в этой этнической группе [20].

Артериальная гипертензия

Одним из ведущих факторов риска развития и прогрессирования ХБП выступает АГ. В структуре ХБП 3-й стадии в Прибайкалье гипертоническая нефропатия составляет 32,3% [9]. Особенности течения АГ у представителей разных этнических групп, проживающих в регионе, требуют дополнительного изучения, учитывая высокую распространенность гипертонической болезни среди бурятского населения.

Сахарный диабет

СД 2 является одной из ведущих причин развития терминальной почечной недостаточности. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, на 01.01.2023 г. 19,1% пациентов с СД 2 страдали ХБП [6]. Учитывая выявленные ранее этнические особенности метаболического профиля, изучение диабетической нефропатии в контексте этнической принадлежности приобретает особую значимость для Прибайкалья.

Генетические аспекты предрасположенности к хронической болезни почек

В современных исследованиях подтверждено, что генетические факторы играют значительную роль в экспрессии и прогрессировании ХБП [8]. Этнические различия распространенности и течения заболеваний почек могут быть в определенной степени объяснены генетическими особенностями [21]. Особый интерес представляет изучение полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием АГ, нарушений углеводного и пуринового обмена, а также генов, вовлеченных в регуляцию воспалительных процессов. В частности, в литературе обсуждается роль полиморфизма MTHFR 677C>T в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [22], а также значение тромбофильных факторов риска у пациентов, получающих гемодиализ [23, 24].

Полиморфизмы генов факторов свертывания крови (F5, F2), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и ингибитора активатора плазминогена 1 типа (SERPINE1) ассоциированы с повышенным риском тромботических осложнений, эндотелиальной дисфункции и более быстрого снижения функции почек [21, 22]. Частота аллелей этих генов существенно различается между популяциями. Предполагается, что высокая встречаемость «про-

тромботических» вариантов генов в определенных этнических группах может объяснить повышенную подверженность почечной паренхимы ишемическим и склеротическим повреждениям.

Научное обоснование планируемого исследования

Представленный анализ данных литературы и результатов предшествующих исследований стал предпосылкой для разработки протокола поискового научного исследования по теме «Этнические особенности нефрологической патологии в Прибайкалье» с комплексной оценкой факторов риска ХБП (ожирение, АГ, нарушения пуринового обмена, СД) и генетической предрасположенности среди бурятского и русского населения для разработки персонализированных и риск-ориентированных подходов к профилактике развития и прогрессирования ХБП.

Исследование запланировано в рамках государственного задания FUEZ-2026-0005 на выполнение научно-исследовательской работы в период 2026–2028 гг. в клинической больнице Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» на заседании от 01.04.2026 г. Задачи исследования:

1. Выявить специфические факторы риска ХБП, характерные для бурятского и русского населения с учетом социально-демографических факторов,

с использованием методов многомерного статистического анализа.

2. Провести сравнительный анализ расчета СКФ с использованием концентрации креатинина крови и цистатина С у бурятских пациентов. Определить клиническую значимость рСКФ по цистатину С для оценки почечной функции у бурятских пациентов.

3. Оценить роль генетических факторов в развитии ХБП у бурятского и русского населения Прибайкалья с использованием методов генетического анализа для выявления потенциальных генетических маркеров, ассоциированных с повышенным риском ХБП.

4. Разработать научно обоснованные рекомендации по персонализированной профилактике и риск-ориентированному ведению пациентов с ХБП, учитывая региональные и этнические особенности населения Прибайкалья, с целью снижения заболеваемости и прогрессирования ХБП.

Результаты исследования позволят разработать стратегии ранней диагностики и профилактики ХБП, предусматривающие этнические особенности, а также персонализировать терапевтические подходы для каждой этнической группы. 🌐

Финансирование. Исследование проводится в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ № 1025031800059-4-3.2.20 (FUEZ-2026-0005) 2026–2028 гг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Jager K.J., Kovesdy C., Langham R., et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019; 34 (11): 1803–1805.
2. Kovesdy C.P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int. Suppl.* 2022; 12 (1): 7–11.
3. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0158765.
4. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020; 395 (10225): 709–733.
5. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ.* 2009; 11 (3): 144–233.
6. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации по данным Федерального регистра сахарного диабета (2010–2022 гг.). *Сахарный диабет.* 2023; 26 (5): 404–417.
7. Wang L., Xu X., Zhang M., et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth china chronic disease and risk factor surveillance. *JAMA Intern. Med.* 2023; 183 (4): 298–310.
8. Romagnani P., Agarwal R., Chan J.C.N., et al. Chronic kidney disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2025; 11 (1): 8.
9. Киселева Н.Н., Панферова Р.Д., Орлова Г.М. Этнические аспекты хронической почечной недостаточности в Прибайкалье. *Нефрология и диализ.* 2009; 11 (4): 373.
10. Егорова Т.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика посткапилляротоксического гломерулонефрита в бурятской популяции Прибайкалья. *Сибирский медицинский журнал.* 2006; 3: 26–29.
11. Егорова Т.В., Орлова Г.М. Пурпура Шенлейн-Геноха нефрит в Прибайкалье: распространенность, течение и факторы риска неблагоприятного прогноза. *Нефрология и диализ.* 2006; 8 (2): 164–169.
12. Araque A., Sanchez R., Alamo C., et al. Evolution of immunoglobulin A nephropathy into Henoch-Schönlein purpura in an adult patient. *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 25 (2): 340–342.

13. Lees J.S., Fabian J., Shlipak M.G. Cystatin C should be routinely available for estimating kidney function. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2024; 33 (3): 337–343.
14. Misra A., Jayawardena R., Anoop S. Obesity in South Asia: phenotype, morbidities, and mitigation. *Curr. Obes. Rep.* 2019; 8 (1): 43–52.
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (1): 5–99.
16. Carrero J.J., Fu E.L., Sang Y., et al. Discordances between creatinine- and cystatin c-based estimated GFR and adverse clinical outcomes in routine clinical practice. *Am. J. Kidney Dis.* 2023; 82 (5): 534–542.
17. Qiu X., Liu C., Ye Y., et al. The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8 (42): 72985–72999.
18. Guo X., Qin Y., Zheng K., et al. Improved glomerular filtration rate estimation using new equations combined with standardized cystatin C and creatinine in Chinese adult chronic kidney disease patients. *Clin. Biochem.* 2014; 47 (13–14): 1220–1226.
19. Егорова Т.В., Киреева В.В., Хамнуева Л.Ю. Региональные и этнические факторы ожирения и сахарного диабета у женщин репродуктивного возраста в Прибайкалье. *Медицинский совет.* 2024; 16: 238–245.
20. Егорова Т.В., Киреева В.В., Хамнуева Л.Ю. Этнические аспекты факторов риска развития сахарного диабета 2 типа у женщин с избыточным весом в Прибайкальском регионе. *Профилактическая медицина.* 2025; 28 (8): 56–62.
21. Crews D.C., Bello A.K., Saadi G.; World Kidney Day Steering Committee. Burden, access, and disparities in kidney disease. *Indian J. Nephrol.* 2019; 29 (2): 77–83.
22. Gao X.H., Zhang G.Y., Wang Y., Zhang H.Y. Correlations of MTHFR 677C>T polymorphism with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (7): e102323.
23. Grupp C., Troche-Polzien I., Stock J., et al. Thrombophilic risk factors in hemodialysis: association with early vascular access occlusion and patient survival in long-term follow-up. *PLoS One.* 2019; 14 (9): e0222102.
24. Wu T., Tang L.V., Hu Y. Venous thromboembolism in kidney diseases and genetic predisposition. *Kidney Dis. (Basel).* 2022; 8 (3): 181–189.

Personalized Approach to the Diagnosis and Prevention of Chronic Kidney Disease in the Baikal Region: Relevance and Prospects for Research

T.V. Egorova, PhD¹, G.M. Orlova, PhD, Prof.², N.Yu. Romazina, PhD²

¹ Clinical Hospital of the Irkutsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

² Irkutsk State Medical University

Contact person: Tatyana V. Egorova, dr.egorova@mail.ru

Aim. To analyze current literature data and substantiate the need for a differentiated study of chronic kidney disease (CKD) risk factors among representatives of the Russian and Buryat populations of the Baikal region.

Key points. CKD is recognized as a global public health threat with marked heterogeneity in epidemiological characteristics. Ethnicity is an important determinant of disease risk and prognosis, necessitating an in-depth study of regional features. The Baikal region, characterized by a multiethnic composition of the population (mainly the Russian and Buryat population) against the background of specific climatogeographic conditions, is a unique model for studying the etiopathogenetic factors of nephropathies. The article substantiates the need for a separate study of CKD risk factors in the Russian and Buryat populations of the Baikal region based on current data and presents the design of a prospective study for 2026–2028 aimed at a comprehensive study of risk factors, genetic predisposition and features of assessing kidney function in representatives of the two main ethnic groups of the region.

Conclusion. The results of the work will make it possible to develop personalized and risk-oriented approaches to the prevention, early diagnosis and treatment of CKD, taking into account regional and ethnic characteristics, which will help reduce the incidence and improve the quality of life of the population of the Baikal region.

Keywords: chronic kidney disease, ethnicity, Baikal region, risk factors, regional features, personalized medicine

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



Простамол® Уно

пальмы ползучей плодов экстракт

Патогенетическое действие¹

1 КАПСУЛА
в день¹

2 ПОКАЗАНИЯ¹

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы¹
- хронический простатит^{1*}

**ДЛИТЕЛЬНОСТЬ
ТЕРАПИИ
НЕ ОГРАНИЧЕНА¹**



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

*Для устранения дизурических симптомов при хроническом простатите.
1. Общая характеристика лекарственного препарата Простамол® Уно

Базовая информация по медицинскому применению препарата Простамол® Уно

Показания к применению: Препарат Простамол Уно показан к применению у взрослых мужчин в возрасте от 18 лет при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (I и II стадии); для устранения дизурических симптомов (расстройство мочеиспускания, ночная поллакиурия, болевой синдром и др.) при хроническом простатите. **Противопоказания:** гиперчувствительность к экстракту плодов пальмы ползучей или к любому из вспомогательных веществ (Желатин сульфидированный, Глицерин 85%, Титана диоксид, Е171, Краситель железа оксид черный, Е172, Краситель железа оксид желтый, Е120, Карминный лак, Е120). **Режим дозирования и способ применения:** Рекомендуемая доза препарата Простамол Уно составляет 320 мг (1 капсула) 1 раз в сутки в одно и тоже время. Продолжительность курса терапии не ограничена по времени. Рекомендуемая продолжительность курса терапии – не менее трех месяцев. Внутрь, после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. **Нежелательные реакции:** Нарушения со стороны иммунной системы – Частота неизвестна: аллергические реакции на компоненты препарата. Желудочно-кишечные нарушения – Редко: дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота, изжога (при приеме натощак). Условия отпуска из аптек: без рецепта. Информация для специалистов здравоохранения.

Если у вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com. RU-PROS-06-2025-v01-print, утверждено 02.04.2025.

Ознакомьтесь с полной
информацией о лекарственном
препарате Простамол® Уно,
используя QR-код



000 «Берлин-Хеми/ А. Менарини», 123112, Москва,
Пресненская наб., 10, БЦ «Башня на набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>