



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2012145023/15, 23.10.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
23.10.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 23.10.2012

(45) Опубликовано: 27.12.2013 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ГАМИДОВ С.И. и др. Особенности диагностики и лечения бесплодия у мужчин с ожирением // Проблемы репродукции. - 2010, 6, с.79-88. RU 97117160 А, 10.08.1999. Тажетдинов О.Х. и др. Новый подход в лечении идиопатического бесплодия у мужчин с ожирением // Материалы XI Всероссийского научного форума "Мать и дитя". Москва. - 2010. - С.524-525. Ballester (см. прод.)

Адрес для переписки:

117997, Москва, ул. Островитянова, 1,  
ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова"  
Министерства здравоохранения и  
социального развития РФ, отдел охраны  
интеллектуальной собственности

(72) Автор(ы):

Гамидов Сафаил Исраил Оглы (RU),  
Тажетдинов Олег Халитович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
"Российский национальный  
исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова" Министерства  
здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации" (ГБОУ ВПО  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздравсоцразвития России) (RU)

**(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ**

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к медицине и направлено на прогнозирование эффективности лечения идиопатического бесплодия у мужчин с ожирением препаратами - ингибиторами ароматазы. Способ включает отбор венозной крови и проведение иммунологического анализа, в котором методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах определяют содержание

фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола в сыворотке крови, вычисляют показатель  $K = C_{\text{Э}} / C_{\text{ФСГ}}$ , где  $C_{\text{ФСГ}}$  - содержание фолликулостимулирующего гормона, мЕд/мл;  $C_{\text{Э}}$  - содержание эстрадиола, пмоль/л. При численном значении показателя  $K$ , большем или равном 53, применение ингибиторов ароматазы в лечении идиопатического бесплодия у мужчин с ожирением прогнозируют как эффективное. 1 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

J., Munoz M.C., Dominguez J. Et al. Insulin-dependent diabetes affects testicular function by FSH and LH-linked mechanisms // J Androl. - 2004. Vol.25. - P.706-719. Clark R.V., Sherins R.J. Treatment of men with

idiopathic oligozoospermic infertility using the aromatase inhibitor, testolactone. Results of a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial with crossover // J Androl. - 1989. - Vol.10. - P.240-247.

R U 2 5 0 3 0 0 8 C 1

R U 2 5 0 3 0 0 8 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012145023/15, 23.10.2012

(24) Effective date for property rights:  
23.10.2012

Priority:

(22) Date of filing: 23.10.2012

(45) Date of publication: 27.12.2013 Bull. 36

Mail address:

117997, Moskva, ul. Ostrovitjanova, 1, GBOUVPO  
"RNIMU im. N.I. Pirogova" Ministerstva  
zdravookhranjenja i sotsial'nogo razvitija RF,  
otdel okhrany intellektual'noj sobstvennosti

(72) Inventor(s):

**Gamidov Safail Israil Ogly (RU),  
Tazhetdinov Oleg Khalitovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe  
uchrezhdenie vysshego professional'nogo  
obrazovanija "Rossijskij natsional'nyj  
issledovatel'skij meditsinskij universitet im.  
N.I. Pirogova" Ministerstva zdravookhranjenja i  
sotsial'nogo razvitija Rossijskoj Federatsii"  
(GBOU VPO RNIMU im. N.I. Pirogova  
Minzdravsotsrazvitija Rossii) (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTION OF EFFECTIVENESS OF AROMATASE INHIBITORS IN TREATING IDIOPATHIC STERILITY IN MALES SUFFERING OBESITY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method involves venous blood sampling and immunological analysis, wherein the solid-phase chemoluminescent analysis on microparticles is used to determine the blood serum follicle-stimulating hormone and oestradiol content;  $K = C_O / C_{FSH}$ , wherein:  $C_{FSH}$  is the follicle-

stimulating hormone content, mUnit/ml;  $C_O$  is the oestradiol content, pmole/l. If the numerical value  $K$  is more or less 53, using the aromatase inhibitors in treating idiopathic sterility in the males suffering obesity is predicted to be effective.

EFFECT: predicting the clinical effectiveness in idiopathic sterility in the males with suffering obesity using the aromatase inhibitors.

1 tbl, 2 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к урологии, и может быть использовано для прогнозирования эффективности ингибиторов ароматазы в лечении идиопатического бесплодия у мужчин с ожирением.

Идиопатическое бесплодие - бесплодие, причины которого к настоящему времени не установлены. Распространенность идиопатического бесплодия по данным разных авторов составляет 30-70%.

Описаны различные способы улучшения фертильности мужчин. Изобретение по патенту RU 2193888 C1, Камалов и др., 10.12.2002, рекомендует проведение курса витаминотерапии путем ежедневного приема пациентом препарата Эссенциале Форте, причем курс проводят в течение 4-6 месяцев, а разовая доза приема составляет 3-5 капсул препарата от 2 до 5 раз в день во время еды. Способ обеспечивает улучшение показателей сперматогенеза, характеризующих фертильность эякулята, а также усиление либидо.

Описан способ применения ингибиторов ароматазы в лечении хронического абактериального простатита или для предупреждения прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы (RU 2008150489 А, Сантти и др., 27.06.2010). Ингибиторы ароматазы - группа лекарственных препаратов, блокирующих фермент ароматазу, способствующего превращению тестостерона в эстрадиол в периферических тканях (головной мозг, печень, жировая ткань и др.). Применение ингибиторов ароматазы в лечении идиопатического бесплодия основывается на гипотезе о том, что повышенный уровень эстрадиола или нарушение в соотношении тестостерон/эстрадиол негативно влияет на сперматогенез путем снижения продукции гипофизом ЛГ и ФСГ (Veldhuis J.D. et al. Pathophysiology of male hypogonadism associated with endogenous hyperestrogenism: evidence for dual defects in the gonadal axis // N Engl J Med. - 1985. - Vol.312. - P.1371) или прямым угнетением синтеза тестостерона (Onoda M., Hall P.F. Inhibition of testicular microsomal cytochrome P-450 (17alpha-hydroxylase/C-17, 20-lyase) by estrogens // Endocrinology. - 1981. - Vol.109. - P.763). У мужчин снижение соотношения тестостерон/эстрадиол приводит к развитию бесплодия. Мужчины с тяжелой степенью бесплодия имеют значительно более низкий уровень тестостерона и более высокий уровень эстрадиола по сравнению с фертильными мужчинами в связи с пониженным соотношением тестостерон/эстрадиол.

Наиболее близким к патентуемому является способ контроля мужской фертильности с использованием антиэстрогенов (RU 97117160 А, Урсула-Фридерике Хабенихт, 16.10.1997 - прототип). Он состоит в применении антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы для контроля мужской фертильности. Однако этот способ не дифференцирует мужчин в зависимости от индекса массы тела и не позволяет прогнозировать эффективность препаратов этих лекарственных групп.

Данные об эффективности ингибиторов ароматазы при лечении идиопатического мужского бесплодия противоречивы. Метаанализ исследований, сравнивающих применение ингибиторов ароматазы и плацебо, различий в частоте наступления беременностей не выявил (Vandekerckhove P. et al. Infertility treatment: from cookery to science. The epidemiology of randomised controlled trials // Br J Obstet Gynaecol. - 1993. - Vol.100. - P.1005-1036). Другие исследователи (Pavlovich C.P. et al. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men // J Urol. - 2001. - Vol.165. - P.837-841; Raman J.D, Schlegel P.N. Aromatase inhibitors for male infertility // J Urol. - 2002. - Vol.167. - P.624) выявили улучшение параметров эякулята на фоне лечения ингибиторами ароматазы. Возможно, различные результаты этих исследовательских работ связаны с включением пациентов без учета их веса, роста, индекса массы тела или других

факторов.

Настоящее изобретение направлено на прогнозирование эффективности лечения идиопатического бесплодия у мужчин препаратами - ингибиторами ароматазы.

Способ прогнозирования эффективности применения ингибиторов ароматазы в лечении идиопатического бесплодия у мужчин с ожирением включает отбор венозной крови и проведение иммуноанализа.

Способ характеризуется тем, что методом твердофазного хемиллюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах определяют содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола в сыворотке крови и вычисляют показатель  $K = C_{Э} / C_{ФСГ}$ , где  $C_{ФСГ}$  - содержание фолликулостимулирующего гормона, мЕд/мл;  $C_{Э}$  - содержание эстрадиола, пмоль/л. При численном значении показателя  $K \geq 53$  применение ингибиторов ароматазы в лечении идиопатического бесплодия у мужчин с ожирением прогнозируют как эффективное.

Технический результат - объективизация прогнозирования эффективности лечения указанными препаратами у мужчин с ожирением.

Способ реализуют следующим образом. У пациента осуществляют отбор венозной крови из кубитальной вены в 8-9 часов утра после полноценного ночного сна, натощак, в положении больного сидя, исключая накануне стрессовые ситуации и физические нагрузки. В сыворотке крови определяют содержание фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола, затем вычисляют показатель  $K = C_{Э} / C_{ФСГ}$ .

Нами был проведен мультивариантный анализ зависимости эффективности ингибитора ароматазы анастрозола при лечении идиопатического бесплодия у мужчин с ожирением. Был выявлен новый предиктор эффективности ингибиторов ароматазы в лечении идиопатического бесплодия у мужчин с ожирением - соотношение концентрации эстрадиола к концентрации фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови (пмоль/л к мЕд/мл). Так, при соотношении  $C_{Э} / C_{ФСГ} \geq 53$  эффективность ингибитора ароматазы анастрозола была более высокой (диагностический коэффициент составил 8,77); а при показателе данного соотношения менее 53 была выявлена наименьшая эффективность (диагностический коэффициент составил - 1,31). Величины прироста различных показателей спермограммы в процентах в зависимости от соотношения  $C_{Э} / C_{ФСГ}$  (до начала лекарственной терапии) представлены в таблице.

Таблица		
Величины прироста различных показателей спермограммы в зависимости от значения $C_{Э} / C_{ФСГ}$		
Показатели спермограммы	$C_{Э} / C_{ФСГ} \geq 53$	$C_{Э} / C_{ФСГ} < 53$
Объем, мл	18,8	14,1
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	108,7	21,6*
Подвижность категория А, %	58,2	18,1*
Подвижность категория В, %	60,7	22,3*
Подвижность категория А+В, %	59,3	20,1*
Количество нормальных форм сперматозоидов, %	32,5	13,7*
Лейкоциты, млн/мл	6,8	7,3
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей спермограммы у пациентов в зависимости от $C_{Э} / C_{ФСГ}$ .		

Пример 1. Пациент И., 37 лет, амбулаторная карта №2010/18, обратился в клинику с жалобами на отсутствие беременности у супруги при регулярной половой жизни без контрацепции в течение 12 лет.

По данным проведенного обследования: рост 178 см, вес 122 кг, ИМТ 38,5 кг/м<sup>2</sup>. Пациент не курит, алкоголь и наркотические средства не употребляет. Травм мошонки, оперативных вмешательств и других заболеваний в анамнезе - нет. Органы мошонки - без особенностей, яички нормальных размеров и консистенции. Гормоны сыворотки крови: ЛГ 2,1 мЕд/мл, ФСГ 2,5 мЕд/мл, ТТГ 2,2 мЕд/л, тироксин 108,2 нмоль/л, эстрадиол 141,1 пмоль/л, прогестерон 1,8 нмоль/л, пролактин 274,8 мЕд/л, тестостерон 12,4 нмоль/л, кортизол 341,6 нмоль/л, лептин 17,8 нг/мл.

В спермограмме: объем 2,5 мл; концентрация 12 млн/мл; подвижность А - 12%; подвижность В - 13%; подвижность А+В 25%; морфология - 12%; лейкоциты - 0,1 млн/мл. MAR-тест отрицательный. В бактериальном посеве эякулята - роста микрофлоры не выявлено.

Диагноз: первичное идиопатическое бесплодие.  $K = C_{\text{Э}}/C_{\text{ФСГ}} = 141,1/2,5 = 56,4$ , т.е.  $K \geq 53$ . Возможность лечения с применением ингибиторов ароматазы прогнозировано как эффективное.

Лечение: анастрозол 1 мг 1 раз в сутки в течение 3 месяцев.

Гормоны сыворотки крови после лечения: ЛГ 5,2 мЕд/мл, ФСГ 8,4 мЕд/мл, ТТГ 2,4 мЕд/л, тироксин 121,3 нмоль/л, эстрадиол 85,4 пмоль/л, прогестерон 1,4 нмоль/л, пролактин 221,7 мЕд/л, тестостерон 22,3 нмоль/л, кортизол 267,1 нмоль/л, лептин 17,0 нг/мл.

В спермограмме после лечения: объем 3,0 мл; концентрация 31 млн/мл; подвижность А - 21%; подвижность В - 32%; подвижность А+В 53%; морфология - 32%; лейкоциты - 0,1 млн/мл.

Эффективность лечения была расценена как высокая (увеличение концентрации сперматозоидов на 158%; увеличение подвижных сперматозоидов А+В на 112% и увеличение количества нормальных форм сперматозоидов на 167%).

Лечение пациента было продолжено и через 4 месяца от начала терапии у супруги пациента наступила беременность (в 2011 г. у пары родился сын).

Прогноз совпал.

Пример 2. Пациент П., 32 лет, амбулаторная карта №2010/41, обратился в клинику с жалобами на отсутствие беременности у супруги при регулярной половой жизни без контрацепции в течение 3 лет.

По данным проведенного обследования: рост 173 см, вес 104 кг, ИМТ 34,8 кг/м<sup>2</sup>. Пациент не курит, алкоголь и наркотические средства не употребляет. Травм мошонки, оперативных вмешательств и других заболеваний в анамнезе - нет. Органы мошонки - без особенностей, яички нормальных размеров и консистенции. Гормоны сыворотки крови: ЛГ 2,6 мЕд/мл, ФСГ 2,8 мЕд/мл, ТТГ 2,1 мЕд/л, тироксин 124,1 нмоль/л, эстрадиол 102,8 пмоль/л, прогестерон 1,9 нмоль/л, пролактин 301,4 мЕд/л, тестостерон 14,6 нмоль/л, кортизол 353,4 нмоль/л, лептин 14,2 нг/мл.

$K = C_{\text{Э}}/C_{\text{ФСГ}}$ ,  $K = 102,8/2,8 = 36,7$ , т.е. показатель  $C_{\text{Э}}/C_{\text{ФСГ}} < 53$ .

В спермограмме: объем 2,2 мл; концентрация 14 млн/мл; подвижность А - 11%; подвижность В - 14%; подвижность А+В 25%; морфология - 9%; лейкоциты - 0,2 млн/мл. MAR-тест отрицательный. В бактериальном посеве эякулята - роста микрофлоры не выявлено.

Диагноз: первичное идиопатическое бесплодие.

Лечение: анастрозол 1 мг 1 раз в сутки в течение 3 месяцев.

Гормоны сыворотки крови после лечения: ЛГ 3,9 мЕд/мл, ФСГ 4,1 мЕд/мл, ТТГ 2,2 мЕд/л, тироксин 129,2 нмоль/л, эстрадиол 91,2 пмоль/л, прогестерон 1,3 нмоль/л, пролактин 278,3 мЕд/л, тестостерон 17,3 нмоль/л, кортизол 292,2 нмоль/л, лептин 14,0

нг/мл.

В спермограмме после лечения: объем 2,5 мл; концентрация 18 млн/мл; подвижность А - 13%; подвижность В - 17%; подвижность А+В 30%; морфология - 11%; лейкоциты - 0,1 млн/мл. В связи с низкой эффективностью анастрозола (увеличение концентрации сперматозоидов на 29%; увеличение подвижных сперматозоидов А+В на 20% и увеличение количества нормальных форм сперматозоидов на 22%,  $p > 0,05$ ) лечение у данного пациента не было продолжено.

Прогноз совпал.

Таким образом, проведенными исследованиями показано, что рекомендуемый новый предиктор дает возможность объективизировать и заранее предсказать эффективность процесса лечения ингибиторами ароматазы идиопатического бесплодия у мужчин с ожирением, что в конечном итоге позволяет улучшить результаты лечения данной категории пациентов и исключает проведение заранее неэффективной терапии.

#### Формула изобретения

Способ прогнозирования эффективности применения ингибиторов ароматазы в лечении идиопатического бесплодия у мужчин с ожирением, включающий отбор венозной крови и проведение иммунологического анализа, отличающийся тем, что методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах определяют содержание фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола в сыворотке крови, вычисляют показатель  $K = C_{\text{Э}} / C_{\text{ФСГ}}$ , где  $C_{\text{ФСГ}}$  - содержание фолликулостимулирующего гормона, мЕд/мл;  $C_{\text{Э}}$  - содержание эстрадиола, пмоль/л; и при численном значении показателя  $K \geq 53$  применение ингибиторов ароматазы в лечении идиопатического бесплодия у мужчин с ожирением прогнозируют как эффективное.