

DOI: 10.26693/jmbs02.06.056

УДК 616.345.566-344.52:616.567-957.345-02

Антонян И. М.<sup>1</sup>, Лесовой В. Н.<sup>2</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛЕТОК СТРОМЫ КОСТНОГО МОЗГА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования<sup>2</sup>Харьковский национальный медицинский университет

tatyana.torak@gmail.com

Гормон-заместительная терапия (ГЗТ) в коррекции андрогенного дефицита (АД) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа является необходимой не только для значительного улучшения качества жизни пациентов. Однако ГЗТ, как любая терапия имеет как преимущества, так и недостатки. Таким образом, поиск альтернативных методов коррекции АД для восстановления нормального уровня Т является острой необходимостью. Наиболее популярными являются использование клеток стромы костного мозга (КСКМ), т.к. они могут быть получены от взрослых особей для последующей аутотрансплантации.

**Цель:** изучить эффективность и безопасность интратестикулярного введения аутологичной КСКМ.

В результате было подтверждено, что нормализация уровня Т способствует достоверным позитивным сдвигам показателей СД уже в первые 4 недели терапии. В подгруппе КСКМ особо следует отметить более быстрое (4 нед.) начало процесса роста Т в сыворотке крови; на фоне снижения ГСПГ. Эта тенденция сохранилась и после 12 нед., тогда как в подгруппе ГЗТ для этого понадобились повторные инъекции тестостерона ундеcanoата. В ходе лечения в обеих подгруппах больных побочные эффекты терапии не были зафиксированы.

**Ключевые слова:** андрогенный дефицит, сахарный диабет 2 типа, гормонзаместительная терапия, клетки стромы костного мозга, тестостерон.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Исследование было проведено в рамках НИР Харьковской медицинской академии последипломного образования «Розробка та удосконалення ефективності діагностичних і терапевтичних технологій при хірургічних захворюваннях нирок і сечовивідних шляхів і чоловічої репродуктивної системи», № гос. регистрации 0198U002627.

**Введение.** Расстройства половой функции являются весьма актуальными для значительной части мужского населения планеты. При этом нижний возрастной порог этой группы пациентов неуклонно уменьшается. Согласно сводным данным порядка

30% мужчин серьезно обеспокоены наличием у себя эректильной дисфункции (ЭД), которая является проявлением андрогенного дефицита (АД) [1]. Достаточно часто нарушения эрекции сопровождаются различными хроническими системными заболеваниями, а иногда – это первое проявление такой патологии.

В последние годы расстройства эрекции все чаще ассоциируются с весьма многочисленной когортой пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа. По данным ВОЗ АД при СД 2 типа имеет место у 50% больных. Было установлено, что гипогонадизм и СД в значительной степени отягощают патогенез обоих состояний [2].

Частота развития АД находится в прямой зависимости не только от возраста больного, но и от тяжести и длительности СД, степени его коррекции. Количество пациентов с тяжелой степенью АД увеличивается от 30,8% для мужчин с длительностью СД менее 5 лет до 72,2% для мужчин с длительностью СД более 20 лет [3].

Основной причиной возникновения АД при СД 2 является снижение концентрации в сыворотке крови главного андрогена – тестостерона (Т). Доказано, что при СД содержание Т значительно ниже, чем у здоровых мужчин того же возраста [4]. По мнению исследователей, причина кроется в поражении и угнетении клеток Лейдига, что проявляется снижением синтеза Т этими клетками. Кроме того, с возрастом происходит увеличение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). У больных СД 2, у которых заболевание сопровождается ожирением, зафиксировано значительное снижение концентрации Т, что также наблюдается у больных, получающих пероральную гипогликемическую терапию [5].

Наиболее серьезным инструментом доказательной медицины, рандомизированными проспективными исследованиями, подтверждено, что низкий уровень тестостерона – фактор риска развития инсулинорезистентности и СД 2 типа [6].

Доказано, что гормонзаместительная терапия (ГЗТ) в коррекции АД у больных СД 2 типа является

необходимой не только для значительного улучшения качества жизни пациентов. Общеизвестно высокая эффективность этой терапии также в отношении устранения основных компонентов метаболического синдрома (МС), в том числе ожирения и инсулинорезистентности, лежащей в основе развития сахарного диабета (СД) [7].

Однако ГЗТ, как любая терапия имеет как преимущества, так и недостатки. Терапия Т требует соблюдения определенных условий и мер предосторожности:

- осуществление мониторинга на наличие новообразований (УЗИ простаты до, во время и после курсовой ГЗТ);
- мониторинг уровней ПСА, гемоглобина и гематокрита;
- оценка активности печеночных ферментов;
- мониторинг почечных параметров.

Следует также учитывать, что применение ГЗТ не всегда допустимо. Такая терапия невозможна у пациентов при наличии:

- пограничного уровня ПСА;
- изменении консистенции предстательной железы при пальцевом ректальном исследовании;
- увеличения объема и изменении структуры предстательной железы при УЗИ;
- верифицированного рака простаты;
- андрогензависимой карциномы грудной железы;
- опухоли печени в анамнезе;
- гематокрита более 55%;
- некомпенсированной сердечной недостаточности (прогрессирующие отеки).
- обструктивного апноэ во сне (оно может усиливаться) [8, 9].

Проведение ГЗТ требует постоянного поддержания определенного уровня Т медикаментозным путем, что создает неудобства для пациентов, особенно, если речь идет о мужчинах трудоспособного возраста. Таким образом, поиск альтернативных методов коррекции АД (в т.ч. при СД 2 типа) для восстановления нормального уровня Т является острой необходимостью.

Одними из наиболее перспективных путей коррекции патологических процессов являются регенеративные методы. Наиболее популярными являются использование клеток стромы костного мозга (КСКМ), т.к. они могут быть получены от взрослых особей для последующей аутотрансплантации [10]. Свойства аутологических стромальных клеток достаточно изучены в ходе многочисленных экспериментов и с успехом используются в различных отраслях клинической медицины: от лечения острого инфаркта и ожогов до сахарного диабета и лейкоза. Хороший терапевтический эффект обусловлен высокой способностью КСКМ к пролиферации, дифференцированию, самообновлению. Логично предполо-

жить, что использование КСКМ имеет достаточно преимуществ:

- однократное введение;
- отсутствие побочных эффектов;
- нет необходимости постоянного мониторинга (биохимических показателей, инструментальных исследований).

Нами была проведена серия экспериментов, в ходе которых была оценена эффективность и безопасность интратестикулярного применения КСКМ для коррекции гипогонадизма. Было отмечено, что метод является эффективным как в коррекции дефицита Т, так и при регенерации органов репродуктивной системы. В первой серии экспериментов нами проводился поиск путей терапии с помощью КСКМ и подбор эффективного количества клеток для введения. При проведении второй серии экспериментов нами оценены отдаленные эффекты введения КСКМ. В ходе исследования было доказано, что указанный путь введения клеток приводит к позитивным и стабильным изменениям гормонального статуса у подопытных животных и восстановлению их копулятивного поведения [11,12]. Длительное (пожизненное) наблюдение за подопытными животными и последующие патологоанатомические исследования показали, что использование КСКМ не приводит к увеличению риска развития новообразований у животных [13].

Таким образом, положительные результаты доклинических исследований разработанной нами методики коррекции АД позволили перейти к последующему ее изучению в клинических условиях.

**Целью данной работы** являлось изучение эффективности и безопасности интратестикулярного введения аутологичной КСКМ в сравнении со стандартной ГЗТ для коррекции АД у мужчин с СД 2 типа в возрасте 45–59 лет.

**Материалы и методы исследования.** Нами было проведено проспективное сравнительное исследование мужчин (основная группа – 20 чел.) в возрасте 45–59 лет, обратившихся к урологу в связи с АД. У всех пациентов имел место СД 2 типа и/или метаболический синдром (МС), которые выявлены либо впервые в ходе обследования (8 чел.), либо заболевание было выявлено ранее (12 чел.). К моменту включения в исследование все мужчины основной группы принимали сахароснижающую терапию. В исследовании принимали участие пациенты, степень СД которых определялась как легкая (уровень глюкозы в сыворотке крови – не выше 6 ммоль/л) или средняя (уровень глюкозы в сыворотке крови – не выше 14 ммоль/л). Контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин, уровень Т у которых находился в пределах возрастной нормы (выше 6 нмоль/л), у всех был исключен СД 2 типа и/или МС. Исследование продолжалось 24 нед.

Критериями включения в исследование являлись: наличие подписанного информированного

согласия пациента; АД (уровень общего Т ниже 6 нмоль/л); диагностированные СД 2 типа или МС; возраст 45–59 лет.

Критериями исключения являлись: ПСА более 4,0 нг/мл, наличие либо подозрение на наличие онкозаболевания, тяжелые и хронические заболевания почек, щитовидной железы, заболевания сердечно-сосудистой системы, тяжелые нарушения неврологического характера, острые инфекционные заболевания и т.д.

20 пациентов основной группы (СД 2 типа/МС + АД) были распределены в 2 подгруппы в зависимости от методики коррекции АД: 1 получала стандартную ГЗТ, 2 – аутологичные КСКМ. ГЗТ проводилась с использованием препарата Небидо, раствор для инъекций, 250 мг/мл, по 4 мл в/м, производства Байер Фарма АГ, Германия. Пациенты данной группы получали 1ю инъекцию на 1 неделе исследования, 2ю инъекцию – на 12 неделе.

Часть пациентов основной группы была направлена врачами-эндокринологами в связи с АД. У 8 пациентов, обратившихся к урологам в связи с АД, СД был выявлен впервые. Эти больные были направлены для консультации и назначения терапии к эндокринологу. После прохождения соответствующего обследования и начала антидиабетической терапии больные проходили повторный скрининг. Коррекция дозировок гипогликемических препаратов до окончания исследования не проводилась. Больные из исследования не выводились. Осложнений и нежелательных явлений в ходе проведения исследования выявлено не было.

Аутологичные КСКМ получали согласно разработанной методике [14].

В данной статье приводится сравнительная оценка эффективности и безопасности использования КСКМ и ГЗТ для коррекции уровня Т у больных СД и/или МС. Эффективность проводимой терапии АД оценивалась по следующим показателям: содержанию Т общего, ГСПГ, андрогенному индексу (АИ), СД/МС – по уровню глюкозы в крови, HbA1c, холестерина, безопасность оценивали по изменению общего ПСА.

КСКМ вводили пациентам билатерально интра-тестикулярно.

От каждого человека получено письменное согласие на проведение исследования, согласно рекомендациям этических комитетов по вопросам биомедицинских исследований, законодательства Украины об охране здоровья и Хельсинкской декларации 2000 г., директивы Европейского общества 86/609 об участии людей в медико-биологических исследованиях.

Статистическая обработка проводилась с помощью критерия Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У пациентов на момент включения в исследование

наблюдалось снижение содержания Т на 75,5% по сравнению с контрольной группой, повышение уровня ГСПГ на 132,1%, снижение АИ на 90,5%, повышение глюкозы в сыворотке крови на 109,8%, HbA1c – на 138,5%, холестерина – на 166,0%, уровень общего ПСА находился в пределах нормы и достоверно не отличался от значения в контрольной группе.

Первый лабораторный контроль после начала терапии был проведен через 4 нед. При этом показано: содержание Т выросло на 34,7%, уровень ГСПГ снизился на 75,0%, АИ вырос на 22,5%, содержание глюкозы снизилось на 49,0%, HbA1c – на 55,8%, холестерина – на 134,0%, содержание ПСА достоверно не изменилось.

Сравнение исследуемых показателей в группе пациентов, получавших ГЗТ, с результатами контрольной группы через 4 нед. лечения показало, что содержание Т было ниже на 40,7%, ГСПГ – выше на 57,1%, АИ – ниже на 68,0%, содержание глюкозы крови – выше на 60,8%, HbA1c – 69,2%, холестерина – 82,7%, содержание ПСА достоверно не отличалось.

Следующий визит пациентов состоялся на 12 нед. от начала ГЗТ, включал как оценку клинико-биохимических показателей, так и введение 2й дозы тестостерона ундеcanoата. При сравнительной оценке изучаемых показателей в динамике (до лечения и через 12 нед. проведения ГЗТ) отмечено следующее: содержание Т оказалось выше на 70,7%, ГСПГ – ниже на 104,7%, АИ – выше на 35,2%, понизились показатели содержания глюкозы крови на 64,7%, HbA1c – на 80,8%, холестерина – на 144,0%, содержание ПСА достоверно не изменилось.

При сравнении с контрольной группой отмечено, что через 12 нед. проведения ГЗТ содержание Т максимально приблизилось к границе нормы и было ниже всего на 4,8%, ГСПГ – выше на 27,4%, АИ был ниже на 35,2%, содержание глюкозы крови – выше на 45,1%, HbA1c – выше на 57,7%, холестерина – на 22,0%, содержание ПСА достоверно не отличалось.

Оценка эффекта ГЗТ через 24 нед. в сравнении со стартовыми значениями показала такие результаты: рост Т на 77,2%, снижение ГСПГ на 114,6%, АИ вырос на 65,6%, содержание глюкозы крови снизилось на 68,6%, HbA1c – на 88,5%, холестерина – на 144,0%, содержание ПСА достоверно не отличалось от стартового значения.

Сравнение полученных результатов с контрольной группой показало следующее: содержание Т соответствовало уровню нормальных значений, содержание ГСПГ было выше на 17,5%, АИ был ниже на 24,1%, содержание глюкозы крови – выше на 41,2%, HbA1c – 50,0%, холестерина – на 22,0%, содержание ПСА достоверно не отличалось.

На каждом визите пациентов (4, 12 и 24 нед.) нами проводилась оценка не только эффективности проводимого лечения, а также возможных побочных эффектов проводимого лечения. Проведение ГЗТ у

Таблиця 1 – Результати применения ГЗТ для коррекции АД у больных СД 2 типа

	Т общий, ммоль/л	ГСПГ, ммоль/л	АИ	глюкоза крови, ммоль/л	НbA1c, %	Холестерин, ммоль/л	ПСА общий, нг/мл
здоровые n=20	16,7±1,8	55,5±5,8	36,9±7,9	5,1±0,2	5,2±0,1	5,0±0,3	1,5±0,2
МС/СД 2, n=10	4,1±0,4 <sup>1</sup>	128,8±9,3 <sup>1</sup>	3,5±0,6 <sup>1</sup>	10,7±0,8 <sup>1</sup>	12,4±1,1 <sup>1</sup>	8,0±0,3 <sup>1</sup>	2,0±0,2
ГЗТ, (через 4 нед. после 1й инъекции), n=10	9,9±0,7 <sup>1,2</sup>	87,2±5,7 <sup>1,2</sup>	11,8±1,1 <sup>1,2</sup>	8,2±0,4 <sup>1,2</sup>	9,5±1,0 <sup>1</sup>	7,3±0,3 <sup>1,2</sup>	1,8±0,2
ГЗТ, (12 нед. после 2й инъекции), n=10	15,9±1,0 <sup>2,3</sup>	70,7±5,8 <sup>2</sup>	23,9±2,6 <sup>2,3</sup>	7,4±0,4 <sup>1,2</sup>	8,2±0,6 <sup>1,2</sup>	6,8±0,2 <sup>1,2</sup>	1,8±0,2
ГЗТ, (24 нед. после 3й инъекции), n=10	17,0±0,7 <sup>2</sup>	65,2±5,4 <sup>2</sup>	27,7±2,6 <sup>2</sup>	7,2±0,3 <sup>1,2</sup>	7,7±0,4 <sup>1,2</sup>	6,4±0,2 <sup>1,2</sup>	1,8±0,2

**Примечания:** <sup>1</sup> – достоверное отличие от группы здоровых; <sup>2</sup> – достоверное отличие от группы МС/СД; <sup>3</sup> – достоверное отличие между группой ГЗТ-4 нед. и группой ГЗТ-12 нед.; <sup>4</sup> – достоверное отличие между группой ГЗТ-12 нед. и группой ГЗТ-24 нед.

наших пациентов не вызвало развития осложнений и побочных явлений (табл. 1).

В подгруппе пациентов, получавших терапию КСКМ, стартовые значения были следующие: уровень Т ниже на 76,6% по сравнению с контрольной группой, уровень ГСПГ выше на 96,2%, АИ – ниже на 90,0%, содержание глюкозы в крови – выше на 109,8%, НbA1c – на 134,6%, холестерина – на 142,0%, уровень общего ПСА находился в пределах нормы и достоверно не отличался от значения в контрольной группе.

Эффективность интратестикулярной терапии КСКМ оценивалась через 4 нед. (1й контроль) и показала следующие результаты: концентрация Т увеличилась на 35,9%, ГСПГ – снизилась на 41,8%, АИ был выше на 24,4%, содержание глюкозы крови снизилось на 31,4%, НbA1c – на 50,0%, холестерина – на 114,0%, содержание ПСА не изменилось.

Сравнение с контрольной группой показало, что содержание Т было ниже на 40,7%, ГСПГ – выше на 54,4%, АИ был ниже на 65,6%, содержание глюкозы крови – выше на 78,4%, НbA1c – на 84,6%, холестерина – на 28,0%, уровень ПСА достоверно не отличался.

Оценка эффективность терапии КСКМ через 12 нед. показала следующее: в сравнении со стартовыми значениями отмечен рост концентрация Т на 56,9%, снижение ГСПГ – на 55,3%, АИ увеличился на 40,1%, содержание глюкозы крови уменьшилось

на 45,1%, НbA1c – на 76,9%, холестерина – 124,0%, содержание общего ПСА достоверно не отличалось.

В сравнении с результатами контрольной группы показано, что через 12 нед. в подгруппе КСКМ содержание Т было ниже на 19,8%, ГСПГ – выше на 40,9%, АИ был ниже на 49,9%, содержание глюкозы крови – выше на 64,7%, НbA1c – на 57,7%, холестерина – на 18,0%, содержание общего ПСА достоверно не отличалось.

Оценка эффективности проводимой терапии КСКМ через 24 нед. показала, что содержание Т выросло на 60,5%, содержание ГСПГ снизилось на 113,3%, АИ повысился на 45,5%, содержание глюкозы в крови было ниже на 49,0%, НbA1c – на 82,7%, холестерина – на 130,0%, ПСА – на 13,3%.

При сравнении с контрольной группой было показано, что содержание Т было ниже на 16,2%, содержание ГСПГ – выше на 33,0%, АИ – ниже на 44,4%, содержание глюкозы в крови – выше на 60,8%, НbA1c – на 51,9%, холестерина – на 12,0%, ПСА – на 6,7%.

В ходе каждого визита пациентов (4, 12 и 24 нед.) нами была проведена оценка не только эффективности терапии КСКМ, а также возможных побочных эффектов. Обследование пациентов не выявило таких явлений (табл. 2).

При сравнении полученных результатов, характеризующих динамику лечения, в обеих подгруппах было показано следующее.

Таблиця 2 – Результаты применения КСКМ для коррекции АД у больных СД 2 типа

	Т общий, ммоль/л	ГСПГ, ммоль/л	АИ	глюкоза крови, ммоль/л	НbA1c, %	Холестерин, ммоль/л	ПСА общий, нг/мл
здоровые n=20	16,7±1,8	55,5±5,8	36,9±7,5	5,1±0,2	5,2±0,1	5,0±0,3	1,5±0,2
МС/СД 2, n=20	3,9±0,4 <sup>1</sup>	108,9±7,7 <sup>1</sup>	3,7±0,4 <sup>1</sup>	10,7±0,8 <sup>1</sup>	12,2±1,2 <sup>1</sup>	8,0±0,3 <sup>1</sup>	1,8±0,2
КСКМ 4 нед., n=10	9,9±0,8 <sup>1,2</sup>	85,7±6,4 <sup>1,2</sup>	12,7±1,9 <sup>1,2</sup>	9,1±0,5 <sup>1,2</sup>	9,6±0,9 <sup>1</sup>	7,3±0,3 <sup>1</sup>	1,7±0,2
КСКМ 12 нед., n=10	13,4±0,7 <sup>2,3</sup>	78,2±5,5 <sup>1,2</sup>	18,5±2,0 <sup>1,2</sup>	8,4±0,4 <sup>1,2</sup>	8,2±0,5 <sup>1,2</sup>	6,7±0,2 <sup>1,2</sup>	1,7±0,1
КСКМ 24 нед., n=10	14,0±0,6 <sup>1,2</sup>	73,8±5,8 <sup>1,2</sup>	20,5±2,3 <sup>2</sup>	8,2±0,3 <sup>2</sup>	7,9±0,5 <sup>2</sup>	6,1±0,4 <sup>2</sup>	1,6±0,1

**Примечания:** <sup>1</sup> – достоверное отличие от группы здоровых; <sup>2</sup> – достоверное отличие от группы МС/СД; <sup>3</sup> – достоверное отличие между группой КСКМ-4 нед. и группой КСКМ -12 нед.; <sup>4</sup> – достоверное отличие между группой КСКМ -12 нед. и группой КСКМ -24 нед.

На 4 и 12 неделях проведения терапии между подгруппами пациентов, получавшими традиционную ГЗТ и терапию КСКМ, не было обнаружено достоверных различий. На 24 неделе между группами пациентов были обнаружены достоверные различия по показателям Т, АИ и глюкоза крови.

**Выводы.** В нашем исследовании была изучена динамика показателей общей глюкозы на фоне сочетанной ГЗТ с использованием тестостерона ундеcanoата и антидиабетической терапией и терапией КСКМ с антидиабетической терапией. Следует отметить, что коррекцию сахароснижающей терапии в ходе 24 нед. исследования не проводили.

В результате было подтверждено, что нормализация уровня Т способствует достоверным позитивным сдвигам показателей СД/МС уже в первые 4 недели сочетанной терапии.

Нами было отмечено, что чем более был выражен эффект увеличения уровня Т в первые 4 нед. терапии, тем лучшего результата следует ожидать от коррекции показателей обмена глюкозы, холестерина. Данное наблюдение относится к обеим подгруппам пациентов.

Терапия тестостероном дает положительные результаты у мужчин с СД 2 типа, повышая чувствительность клеток к инсулину и способствуя увеличе-

нию поглощения тканями глюкозы в ответ на продукцию инсулина. Это находит подтверждение в виде снижения гликемии на фоне неизменных дозировок сахароснижающих препаратов.

В подгруппе ГЗТ курс лечения включал 2 последовательные инъекции Т, с интервалом в 12 нед., что обеспечивало стабильную положительную динамику на протяжении всего исследования. Следует отметить, что достоверное увеличение степени компенсации показателей СД/МС уже с 4 нед. в обеих подгруппах от начала терапии является серьезным фактом в пользу внедрения обязательного контроля обмена Т у всех пациентов с СД/МС.

В подгруппе КСКМ особо следует отметить более быстрое (4 нед.) начало процесса роста Т в сыворотке крови; на фоне снижения ГСПГ. Эта тенденция сохранилась и после 12 нед., тогда как в подгруппе ГЗТ для этого понадобились повторные инъекции тестостерона ундеcanoата.

В ходе лечения в обеих подгруппах больных побочные эффекты терапии не были зафиксированы.

**Перспективы дальнейших исследований.** В последующих публикациях нами будут приведены сравнительные результаты сочетанной терапии у больных СД/МС и АД с использованием ГЗТ и КСКМ.

## Reference

1. Pustovoyt GL, Sarichev LP, Yarmola TI. Okremi aspekti vikovogo androgenного defitsitu u cholovikiv u diyalnosti likarya zagalnoyi praktiki–simeynoyi meditsini. *Semeynaya meditsina*. 2015; 6 (62): 54-6. [Ukrainian].
2. Luchitskiy EV, Luchitskiy VE, Tronko MD, Zubkova GA. Vikoviy gipogonadizm u cholovikiv z tsukrovim diabetom 2-go tipu – suchasniy stan problemi. *Zdorove muzhchiny*. 2014; 1: 169-70. [Ukrainian].
3. Mirzaei MR, Amini A, Aminorroaya A. The prevalence of hypogonadism in diabetic men in Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan, Iran. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2012; 17 (7): 602-6. PMID: PMC3685773.
4. Al Hayek A, Ajlouni K, Khader Y, Jafal S, Khawaja N, Robert A, Ajlouni K. Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Journal of Family and Community Medicine*. 2013; 20 (3): 179-86. PMID: 24672276. PMID: PMC3957172. doi: 10.4103/2230-8229.122006.
5. Gianatti EJ, Dupuis P, Hoermann R, Strauss BJ, Wentworth JM, Zajac JD, Grossmann M. Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014 Aug; 37 (8): 2098-107. PMID: 24804695. DOI: 10.2337/dc13-2845.
6. Morley J. The elderly Type 2 diabetic patient: special considerations. *Diabet. Metab.* 1998; 15 (4): 541-6. PMID: 9868991. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(1998120)15:4<S41::AID-DIA747>3.0.CO;2-E.
7. Haider A, Yassin A, Doros G, Saad F. Effects of Long-Term Testosterone Therapy on Patients with "Diabesity": Results of Observational Studies of Pooled Analyses in Obese Hypogonadal Men with Type 2 Diabetes. *International Journal of Endocrinology*. 2014; 2014: 1-15. PMID: 24738000. PMID: PMC3967627. doi: 10.1155/2014/683515.
8. Haider A, Saad F, Doros G, Gooren L. Hypogonadal obese men with and without diabetes mellitus type 2 lose weight and show improvement in cardiovascular risk factors when treated with testosterone: An observational study. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2014; 8 (4): e339-e49. PMID: 25091355. doi: 10.1016/j.orcp.2013.10.005.
9. Francomano D, Lenzi A, Aversa A. Effects of Five-Year Treatment with Testosterone Undecanoate on Metabolic and Hormonal Parameters in Ageing Men with Metabolic Syndrome. *International Journal of Endocrinology*. 2014; 2014: 1-9. doi: 10.1155/2014/527470.
10. Ohobotov DA. *Vliyanie kultur, obogaschennyih stvolovyimi kletkami, na spermatogenez pri eksperimentalnom dvuhstoronnem kriptorhizme: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhDr. (Med.). M; 2008. 36 s. [Russian].*
11. Lisoviy VM, Antonyan IM. Zmini pokaznikiv kopulyativnoyi povedinki samtsiv schuriv z eksperimentalnim gipogonadizmom pid vplivom klitinnoyi terapiyi. *Eksperimentalna i klinichna meditsina*. 2013; 2: 18-22. [Ukrainian].
12. Lisoviy VM, Antonyan IM, Volchik IV, Lar'yanovska YuB. Vpliv odno- ta dvobichnogo intratestikulyarnogo vvedennya riznoyi kilkosti stovburovih klitin na stan schuriv z eksperimentalnoyu modellyu vtornnogo androgenного defitsitu. *Meditsina sogodni i zavtra*. 2013; 1: 5-15. [Ukrainian].

13. Antonyan IM. Viddaleni rezultati intratestikulyarnogo vvedennya klitin stromi kistkovogo mozku schuram z eksperimentalnim gipogonadizmom. *Ukrayinskiy morfologichniy almanah*. 2012;10 (2): 82-87. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uhora\\_2012\\_10\\_2\\_28](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uhora_2012_10_2_28). [Ukrainian].
14. Schegelska OA, Mikulinskiy YuYu, Omelchenko OA. *Tehnologiyi vidilennya klitin stromi kistkovogo mozku lyudini, rozmnozheniya in vitro ta induktsiyi v nervovi klitini ta osteoblasti*: Metod rek. Harklv, 2004. p. 7-10. [Ukrainian].

УДК 616.345.566-344.52:616.567-957.345-02

### **ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ КЛІТИН СТРОМИ КІСТКОВОГО МОЗКУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ АНДРОГЕННОГО ДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**

**Антонян І. М., Лісовий В. М.**

**Резюме.** Гормонзамісна терапія (ГЗТ) для корекції андрогенного дефіциту (АД) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу є необхідною не тільки для значного покращення життя пацієнтів. Однак ГЗТ, як й будь-яка інша терапія має як переваги, так й недоліки. Т.ч., пошук альтернативних методів корекції АД для відновлення нормального рівня Т є гострою необхідністю. Найбільш популярними є використання клітин строми кісткового мозку (КСКМ), оскільки вони можуть бути отримані від дорослих особин з послідуною аутотрансплантацією.

**Мета:** вивчити ефективність та безпечність інтратестикулярного введення аутологічних КСКМ.

В результаті було підтверджено, що нормалізація рівня Т сприяє достовірній позитивній тенденції показників ЦД вже у перші 4 тижні терапії. У підгрупі КСКМ особливо слід зазначити більш скоріший (4 тиж.) початок процесу зростання Т у сироватці крові; на тлі зниження ГЗПГ. Ця тенденція зберігалася й1 після 12 тиж., тоді як у підгрупі ГЗТ для цього знадобилися повторні ін'єкції тестостерону ундеканоату. Протягом лікування в обох підгрупах хворих побічні ефекти терапії зафіксовані не були.

**Ключові слова:** андрогенний дефіцит, цукровий діабет 2 типу, гормонзамісна терапія, клітини строми кісткового мозку, тестостерон.

UDC 616.345.566-344.52:616.567-957.345-02

### **Efficiency and Safety of Bone Marrow Stem Cells for Androgen Deficiency Correction in Diabetes Mellitus Patients**

**Antonyan I. M., Lesovoy V. N.**

**Abstract.** According to the overall data about 30% of males are seriously disturbed by Erectile Dysfunction (ED) which is the manifestation of Androgen Deficiency (AD). Quite often erectile disorders appear along with various chronic diseases and, sometimes, it can be the first symptom of such a disease as Diabetes Mellitus type 2 (DM-2). The frequency of AD development correlates not only with patient's age, but also with severity and term of DM, as well as with the level of disease correction. The main reason for AD development in DM-2 patients is the decline in serum concentration level of leading androgen, the testosterone (T). It's the proven fact, that T-level in DM-2 patients is significantly lower than in healthy males of the same age. It is also proven, that Hormone Replacement Therapy (HRT) for AD correction in DM-2 patients is necessary for considerable improvement of patients' quality of life. However, HRT has got certain advantages and disadvantages like any other kind of therapy. T-therapy demands the adherence to certain rules and safety measures. HRT requires permanent maintenance of T-level by medications intake which constitutes the inconvenience for patients, especially for working-age ones. The search for alternative methods of AD correction to maintain normal T-values, including the DM-2 patients, is extremely necessary as such.

The most popular way is the Bone Marrow Stem Cells (BMSCs) treatment, since they can be obtained from adult men for the future auto-transplantation.

We conducted a series of experiments to assess the efficiency and safety of the intratesticular BMSCs administration for hypogonadal state correction. It was noted, that technique is effective both for T-deficiency correction and reproductive organs regeneration.

*The aim* of our study was the assessment of efficiency and safety of intratesticular injection of autologous BMSCs in comparison with standard HRT for AD correction in DM-2 male patients 45–59 years of age.

In the HRT subgroup at the point of enrollment the baseline lab values compared to the control group demonstrated the decrease of T-level by 75.5%, increase of SHBG by 132.1%, decrease of FAI by 90.5%, increase of BS level by 109.8%, increase of HbA1c by 138.5%, increase of Cholesterol level by 166.0%. The total PSA level was within the normal limits and was not statistically different from the control group.

The assessment of HRT after 24 weeks of treatment revealed the following results compared to baseline: T-level increased by 77.2%, SHBG decreased by 114.6%, FAI increased by 65.6%, BS level decreased by 68.6%, HbA1c decreased by 88.5%, Cholesterol level decreased by 144.0%, and total PSA level was not statistically different from baseline.

Compared to the control group, the results revealed normal T-values, SHBG level was 17.5% higher, FAI was 24.1% lower, BS level was 41.2% higher, HbA1c level was 50.0% higher, Cholesterol was 22.0% higher, and total PSA values were not statistically different from control group.

The HRT did not cause any complications or adverse events in our patients.

In the BMSC-therapy subgroup the baseline readings compared to the control group were the following: T-level was 76.6% lower, SHBG level was 96.2% higher, FAI was 90.0% lower, BS level was 109.8% higher, HbA1c level was 134.6% higher, Cholesterol was 142.0% higher, and total PSA values were normal and were not statistically different from control group.

The BMSC-therapy efficiency assessment 24 weeks later demonstrated the increase of T-level by 60.5%, decrease of SHBG by 113.3%, increase of FAI by 45.5%, BS level decrease by 49.0%, decrease of HbA1c by 82.7%, Cholesterol level decreased by 130.0%, and total PSA decreased by 13.3%.

Compared to the control group, the T-level was 16.2% lower, SHBG level was 33.0% higher, FAI was 44.4% lower, BS level was 60.8% higher, HbA1c level was 51.9% higher, Cholesterol was 12.0% higher, and total PSA level was 6.7% higher.

The assessment did not find any side effects of administered treatment.

As a result, it was confirmed that normalizing the T-level leads to statistically significant positive adjustment of DM and Metabolic Syndrome markers just after 4 weeks of combined therapy.

It should be noted that BMSC subgroup demonstrated faster beginning (4 weeks) of T-serum level elevation combined with SHBG level decline. The same tendency was preserved after 12 weeks as well, while in the HRT group the same effect required repeated injections of testosterone.

There were no adverse reactions detected in both subgroups.

**Keywords:** Androgen Deficiency, Diabetes Mellitus type 2, Hormone Replacement Therapy, Bone Marrow Stem Cells, Testosterone.

Стаття надійшла 24.09.2017 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*