

Роль микроэлементов в лечении мужского бесплодия

С.И. Гамидов, А.В. Вирясов, Д.В. Щербakov, Р.А. Тхагапsoева

ФГУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

Резюме

Средние показатели сперматогенеза прогрессивно снижаются, что может быть вызвано недостаточностью витаминов и микроэлементов в рационе питания современных мужчин. Сложный процесс сперматогенеза требует оптимального сочетания различных элементов, включая витамины и микроэлементы. Многие из этих веществ оказались эффективными в клинических условиях, однако однозначно судить о показаниях к их применению в настоящее время всё ещё рано. Перспективным методом применения витаминов и микроэлементов в лечении мужского бесплодия считается использование комбинированных препаратов.

Ключевые слова: мужское бесплодие, витамины, микроэлементы, лечение.

Trace elements role in treatment of male infertility

S.I. Gamidov, A.V. Viryasov, D.V. Sherbakov, R.A. Thagapsoeva
«Clinical hospital» of the Department of affairs management of President of Russian Federation, Moscow
Pirogov's Russian State Medical University, Moscow

Summary

Survey of scientific publications about the role of microelements in the treatment of the male infertility.

Key words: erectile dysfunction, smoking, arteriogenical erectile dysfunction.

Координаты для связи с автором: 107143, г. Москва, ул. Лосиноостровская, 45

Имеющие место в настоящее время масштабы проблемы мужского бесплодия не могут не вызывать беспокойства. Согласно существующим оценкам не менее 6% мужчин имеют нарушения сперматогенеза, приводящие к неспособности зачать ребёнка на фоне регулярной половой жизни в течение 12 месяцев [23].

В этой связи представляет интерес анализ частоты встречаемости данной проблемы на протяжении времени. Одним из методов изучения данного вопроса является сравнение показателей спермограмм, полученных в разные временные периоды.

Следует отметить, что косвенным свидетельством постепенного ухудшения показателей сперматогенеза с течением времени является изменение нормальных показателей спермограммы в сторону уменьшения. В частности, если ещё в 40-е годы прошлого века нормальной считали концентрацию сперматозоидов более 60×10^6 /мл, то в настоящее время в качестве нижней границы нормы рассматривают 20×10^6 /мл [31].

Данный вопрос был изучен в работе Carlsen и соавт., проанализировавших большой объём результатов спермограмм, полученных в период с 1938 по 1990 годы. Авторы обнаружили значительное снижение средней концентрации сперматозоидов с 113×10^6 /мл в 1940 году до 66×10^6 /мл

в 1990 году [2]. Эти данные были подтверждены и в других исследованиях [30].

Причины данного явления окончательно не установлены. Следует отметить, что значительных изменений в распространённости заболеваний, отрицательное влияние которых на фертильность доказано, не отмечается. Это позволяет предполагать, что ухудшение сперматогенеза происходит в результате изменения комплекса таких факторов, как экология, образ жизни и характер питания.

Хорошо известно, что сперматогенез является сложным и чрезвычайно энергоёмким процессом, крайне чувствительным к нарушениям баланса многих веществ, включая различные витамины, кофакторы ферментов, а также металлы, которые также называют микроэлементами.

Существует достаточное количество данных, где подтверждено, что именно недостаток витаминов и микроэлементов и/или нарушения их обмена, являющиеся следствием изменений экологии среды обитания современного человека, характера его питания и образа жизни, в значительной степени ответственны за ухудшения показателей спермограммы с течением времени и как следствие фертильности [30]. Именно роль витаминов и микроэлементов в развитии мужского бесплодия, а также в лечении этого заболевания будет темой нашей статьи.

Существуют данные, указывающие на возможность подавления сперматогенеза экзогенными эстрогенами, содержащимися в частности в мясе животных, выращенных с применением подобных пищевых добавок. Кроме того, эстрогенной активностью обладают также многие другие токсические вещества, включая пестициды и ДДТ [5].

Другим важным для сперматогенеза фактором питания является достаточное количество ненасыщенных жирных кислот, необходимых для синтеза клеточной стенки сперматозоидов. Недостаток этих ингредиентов может снижать качественные характеристики сперматогенеза.

Доказано также негативное действие на сперматогенез тяжёлых металлов, включая кадмий, ртуть, свинец и молибден. Некоторые авторы даже рекомендуют включать анализ волос на содержание тяжёлых металлов в комплекс обследования мужчин с идиопатической формой бесплодия [18].

Среди факторов риска развития бесплодия, связанных с образом жизни, наибольшее значение имеют курение и ожирение. При ожирении усиливается ароматизация тестостерона до эстрогенов, угнетающих синтез ФСГ и ЛГ, имеющих ключевое значение в функции яичек. Механизм негативного действия курения на фертильность не вполне ясен, однако предполагается, что он может быть связан как с содержанием в табачном дыме тяжёлых металлов, включая кадмий, так и с действием никотина на гормональную регуляцию сперматогенеза [20].

Кроме этого, курение ведёт к увеличению содержания в мужском организме, включая яички, свободнорадикальных форм кислорода, называемых также активными формами кислорода (АФК) (Reactive Oxygen Species). Накопление этих молекул приводит к развитию окислительного стресса, наносящего значительный урон сперматогенезу и

являющегося одним из ведущих патогенетических механизмов развития бесплодия [25].

Действие АФК особенно опасно именно для клеток сперматогенеза, в связи с тем, что их антиоксидантная система развита относительно слабо и является уязвимой. В результате окислительного стресса происходит разрушение различных клеточных структур, включая дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и клеточную мембрану сперматозоидов. Это в свою очередь приводит к снижению подвижности последних, уменьшению количества морфологически нормальных форм и в итоге к развитию бесплодия [25].

Таким образом, состояние антиоксидантной системы имеет ключевое значение для сохранения или восстановления мужской фертильности.

Принято выделять два типа антиоксидантов: предотвращающие возникновение АФК и нейтрализующие АФК.

К числу антиоксидантов, предотвращающих возникновение АФК, прежде всего, относят белки-хелаторы, такие как трансферрин, лактоферрин и церулоплазмин. Эти молекулы связывают различные металлы, в первую очередь железо, и не дают последним катализировать реакции по синтезу АФК. В экспериментальных исследованиях показано, что добавление к эякуляту таких хелатирующих агентов, как пеницилламин, приводит к повышению количества подвижных сперматозоидов [8]. Клиническое значение подобных эффектов не изучено.

Среди антиоксидантов, нейтрализующих АФК, выделяют ферменты и мелкие молекулы. Микроэлементы и витамины являются ключевой составляющей представителей обеих групп.

Наиболее активным антиоксидантом, нейтрализующим АФК, является глутатион пероксидаза. Данный фермент включает в себя селен, кроме того его активность зависит от витамина Е [25]. Глутатион пероксидаза в значительном количестве содержится в среднем сегменте сперматозоидов и является крайне важным для сохранения нормального строения и функции последних. Селен входит также в состав более чем 20 других ферментов, объединяемых названием селенопротеины. Селен замещает серу в составе аминокислот цистеина и метионина. Функции многих из этих ферментов связаны с антиоксидантной системой организма [25].

Эффективность глутатиона была оценена в дважды слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 20 мужчин, страдавших бесплодием и получавших глутатион в дозе 600 мг в день в форме внутримышечных инъекций или плацебо. Авторами отмечено статистически достоверное улучшение подвижности сперматозоидов в группе, получавшей глутатион [16].

В работе, проведённой Scott и соавт. сравнивали действие на сперматогенез трёх схем лечения – плацебо, селена и селена в сочетании с витаминами А, С и Е в течение 3 мес. В обеих группах, получавших селен, было отмечено достоверное улучшение подвижности сперматозоидов [26].

В настоящее время селен также активно изучают в качестве вещества, способного предотвращать развитие различных форм рака, включая рак простаты, лёгких, толстой кишки и желудка. Первые результаты этих исследований являются весьма многообещающими [21].

Антиоксидантными свойствами обладают также многие витамины, включая упомянутые выше С, Е и А.

Содержание витамина С в семенной жидкости мужчин, страдающих бесплодием, значительно ниже такового у здоровых [25]. В исследовании, проведённом Fraga и соавт.

было показано, что резкое сокращение потребления витамина С здоровыми мужчинами приводит к значительному снижению подвижности сперматозоидов [7]. Приём витамина С позволяет улучшить показатели спермограммы. Так, по данным сравнительного исследования, участники которого страдали идиопатическим бесплодием и получали плацебо или витамин С в дозах 200 и 1000 мг в день, именно в двух последних группах было отмечено значительное увеличение как общего числа, так и подвижности сперматозоидов [4].

Витамин Е (альфа-токоферол) является одним из наиболее хорошо известных антиоксидантов. Он преимущественно содержится в мембранах клеток и предотвращает их повреждение, нейтрализуя пероксид кислорода H_2O_2 и другие АФК [25]. В одной из работ было продемонстрировано, что приём витамина Е снижает тяжесть окислительного стресса в ткани яичек и повышает подвижность сперматозоидов [28]. В другом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что приём витамина Е не только улучшает подвижность сперматозоидов, но и положительно влияет на их способность проникать в яйцеклетку *in vitro* [10]. Впрочем, некоторые плацебо-контролируемые исследования не подтвердили положительного действия витамина Е на сперматогенез, однако эти работы имели методологические недостатки, затрудняющие трактовку их результатов [12]. Интересное исследование провели Vesina и соавт., лечившие пациентов с мужским бесплодием сочетанием витамина Е и селена в течение 6 месяцев [29]. По окончании терапии авторы отметили достоверное, по сравнению с группой плацебо, улучшение подвижности сперматозоидов, а также числа нормальных их форм.

Витамин А и структурно близкие к нему каротиноиды также являются важным элементом антиоксидантной системы, защищая клеточные мембраны от окисления. Проведённые исследования выявили положительную корреляцию между уровнями витамина А в семенной жидкости и подвижностью сперматозоидов [9], а также между уровнем потребления с пищей каротиноидов и концентрацией сперматозоидов [27]. Возможности применения этих веществ в лечении мужского бесплодия не изучены.

Ещё одним микроэлементом, к роли которого в развитии и функционировании мужской половой системы в течение длительного времени приковано значительное внимание, является цинк. Цинк играет важную роль в нормальном развитии яичек, а также сперматогенезе и, возможно, гормональной регуляции функции мужской половой системы [6].

Цинк является кофактором более чем 80 ферментов и имеет большое значение для устойчивости таких макромолекул, как рибонуклеиновая кислота и ДНК, а также для синтеза белка, деления клеток и стабильности клеточных мембран [6,22]. Кроме того, цинк входит в состав супероксид дисмутазы, одного из ключевых антиоксидантных ферментов.

Концентрация цинка в мужской половой системе значительно превышает таковую в других органах и тканях. Цинк преимущественно секретируется предстательной железой, однако он также в существенном количестве содержится в созревающих сперматозоидах, где его концентрация взаимосвязана с уровнем потреблением кислорода и стабильностью ядерного хроматина [11].

По данным как экспериментальных, так и клинических исследований недостаточное потребление цинка приводит к гипогонадизму и нарушениям сперматогенеза. Так, в исследовании Abbasi и соавт. [1] пять здоровых мужчин огра-

ничивали приём цинка в течение 24–40 недель. У четверых при этом было отмечено значительное снижение концентрации сперматозоидов, которое было устранено на фоне восстановления нормального потребления цинка. В нескольких работах показано также снижение концентрации цинка в эякуляте пациентов с нарушениями сперматогенеза по сравнению со здоровыми мужчинами [6].

Благоприятное действие цинка на сперматогенез было продемонстрировано в ряде клинических исследований. В одной из подобных работ приём цинка больными идиопатическим мужским бесплодием в течение 45–50 дней привёл к значительному увеличению концентрации сперматозоидов, а также к повышению уровней тестостерона крови [19]. Ряд других работ показал, что приём цинка мужчинами с астено- и/или олигозооспермией приводит к улучшению большинства показателей спермограммы, включая концентрацию сперматозоидов, их подвижность и число морфологически нормальных форм [6,22]. Следует отметить, что все эти работы были неконтролируемыми и включали относительно небольшое количество пациентов, что не позволяет в настоящее время делать однозначных выводов о показаниях к применению цинка у больных бесплодием.

По нашему мнению, применение антиоксидантов в лечении мужского бесплодия является совершенно оправданным. Тот факт, что эффективность многих антиоксидантов была подтверждена не во всех работах, может указывать на то, что их эффекты оказались недостаточно сильными, для того чтобы быть выявленными в рамках этих исследований. Мы полагаем, и это подтверждается ежедневным клиническим опытом, что наиболее эффективными являются схемы лечения, в которых используются комбинации различных антиоксидантных препаратов. Подобный подход позволяет достичь максимального антиоксидантного эффекта. Сочетание целого ряда важных веществ в одном препарате делает его удобным как для назначения, так и для приёма пациентами. Основным показанием к применению данного препарата является недостаточность входящих в его состав витаминов и микроэлементов. Представленные выше данные однозначно свидетельствуют о том, что мужское бесплодие относится к числу подобных состояний и может рассматриваться в качестве одного из наиболее важных показаний к применению Селцинка.

Как уже говорилось выше, сперматогенез является энергоёмким процессом. Данный факт стал предпосылкой к изучению возможностей применения в лечении мужского бесплодия веществ, играющих важную роль биохимических процессах, связанных с синтезом и переносом энергии, в частности карнитина и коэнзима Q_{10} .

Основной функцией карнитина в сперматогенезе является обеспечение энергией зрелых сперматозоидов, начиная с момента их попадания в придаток яичка [15]. Снижение уровней карнитина сопровождается подавлением подвижности сперматозоидов.

В одном из исследований, включавших 124 мужчины с бесплодием, была выявлена достоверная прямая корреляция между уровнем L-карнитина в семенной жидкости и концентрацией, а также подвижностью сперматозоидов [16].

Действие карнитина на сперматогенез в клинических условиях было изучено в рамках многоцентрового исследования, включавшего 100 пациентов. Мужчины получали L-карнитин в дозе 3 г/в день в течение четырёх месяцев. Результаты исследования убедительно подтвердили положительное действие карнитина на подвижность сперматозоидов. Среднее количество подвижных сперматозоидов среди участников исследования выросло с 26.9% до 37.7%. Кроме

того, приём карнитина также привёл к увеличению концентрации сперматозоидов в эякуляте [3].

Коэнзим Q_{10} в сперматозоидах находится преимущественно в матриксе митохондрий, где он играет важную роль в энергетическом обмене. Он также обладает антиоксидантными свойствами, предотвращая окисление клеточных мембран. Добавление коэнзима Q_{10} к эякуляту мужчин, страдавших бесплодием и астенозооспермией, в условиях *in vitro* значительно повышало подвижность сперматозоидов. В первых клинических условиях показана способность коэнзима Q_{10} повышать подвижность сперматозоидов и вероятность зачатия, однако для подтверждения этих данных необходимы дополнительные исследования [17].

Синтез сперматозоидов требует интенсивного синтеза нуклеиновых кислот. Важными компонентами этого процесса являются витамин B12 и фолиевая кислота. Это привлекло интерес исследователей к изучению возможности применения витамина B12 и фолиевой кислоты в лечении мужского бесплодия.

Введение витамина B12 по данным нескольких исследований приводило к повышению концентрации и общего количества сперматозоидов более чем у половины мужчин. Так, в исследовании Sandler и соавт. введение витамина B12 в дозе 1000 мкг в день мужчинам с исходной концентрацией сперматозоидов менее 20×10^6 /мл привело к повышению этого показателя до значений выше 100×10^6 /мл у 27% пациентов [24].

Возможность применения фолиевой кислоты в лечении мужского бесплодия к настоящему времени практически не изучена. В единственном исследовании такого рода авторы не обнаружили изменений спермограммы после приёма фолата в течение 30 дней [13], однако столь короткий период наблюдения ставит под сомнение значение полученных данных.

Таким образом, недостаточность витаминов и микроэлементов является одной из важных причин отмеченного на протяжении прошлого века прогрессивного снижения средних показателей сперматогенеза. Многие из этих веществ могут быть использованы в лечении мужского бесплодия. Несмотря на то, что возможности применения витаминов и микроэлементов изучены недостаточно, многие из этих веществ улучшают сперматогенез, воздействуя на ключевые патогенетические механизмы развития его нарушений. Весьма перспективным является применение комбинированных препаратов, таких как Селцинк. Подобные сочетания витаминов и микроэлементов не только удобны для применения, но, возможно, позволяют достичь потенцирования клинических эффектов различных их составляющих.

Литература

1. Abbasi A.A., Prasad A.S., Rabbani P., DuMouchelle E. Experimental zinc deficiency in man. Effect on testicular function. *J Lab Clin Med.* 1980; 96: 544–550.
2. Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkebaek N.E. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; 305: 609–612.
3. Costa M., Canale D., Filicori M., et al. L-carnitine in idiopathic astheno-zoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. *Andrologia* 1994; 26: 155–159.
4. Dawson E.B., Harris W.A., Teter M.C., Powell L.C. Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers. *Fertil Steril* 1992; 58: 1034–1039.
5. De Celis R, Pedron-Nuevo N, Feria-Velasco A.

- Toxicology of male reproduction in animals and humans. *Arch Androl* 1996; 37: 201–218.
6. Favier AE. The role of zinc in reproduction. Hormonal mechanisms. *Biol Trace Elem Res*. 1992; 32: 363–382.
 7. Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK, et al. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 11003–11006.
 8. Henkel RR, Schill WB. Sperm preparation for ART. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003; 1: 108.
 9. Kao S.H., Chao H.T., Chen H.W. et al. Increase in oxidative stress in human sperm with low motility. *Fertil Steril*. 2008; 89: 1183–1190.
 10. Kessopoulou E., Powers H.J., Sharma K.K., et al. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated with male infertility. *Fertil Steril* 1995; 64: 825–831.
 11. Kruczynski D., Passia D., Haider S.G., Glassmeyer M. Zinc transport through residual bodies in the rat testis; a histochemical study. *Andrologia* 1985; 17: 98–103.
 12. Kumar R., Gautam G., Gupta M.P. Drug Therapy for Idiopathic Male Infertility: Rationale Versus Evidence. *J Urol*. 2006; 176: 1307–1312.
 13. Landau B., Singer R., Klein T., Segenreich E. Folic acid levels in blood and seminal plasma of normo- and oligospermic patients prior to and following folic acid treatment. *Experientia* 1978; 34: 1301–1302.
 14. Lenzi A., Culasso F., Gandini L., et al. Placebocontrolled, double blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod*. 1993; 8: 1657–1662.
 15. Lenzi A., Lombardo F., Gandini L., Dondero F. Metabolism and action of L-carnitine: its possible role in sperm tail function. *Arch Ital Urol Nefrol Androl*. 1992; 64: 187–196.
 16. Lenzi A., Sgro P., Salacone P., et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril*. 2004; 81: 1578–1574.
 17. Lewin A., Lavon H. The effect of coenzyme Q-10 on sperm motility and function. *Mol Aspects Med*. 1997; 18: S213–S219.
 18. Meeker J.D., Rossano M.G., Protas B., et al. Cadmium, Lead, and Other Metals in Relation to Semen Quality: Human Evidence for Molybdenum as a Male Reproductive Toxicant. *Environ Health Perspect*. 2008; 116: 1473–1479.
 19. Netter A., Hartoma R., Nahoul K. Effect of zinc administration on plasma testosterone, dihydrotestosterone, and sperm count. *Arch Androl*. 1981; 7: 69–73.
 20. Oldereid N.B., Thomassen Y., Purvis K. Seminal plasma lead, cadmium and zinc in relation to tobacco consumption. *Int J Androl*. 1994; 17: 24–28.
 21. Patrick L. Selenium biochemistry and cancer: review of the literature. *Altern Med Rev*. 2004; 9: 239–258.
 22. Prasad A.S. Zinc: an overview. *Nutrition* 1995; 11: 93–99.
 23. Purvis K., Christiansen E. Male infertility: current concepts. *Ann Med*. 1992; 24: 258–272.
 24. Sandler B, Faragher B. Treatment of oligospermia with vitamin B-12. *Infertility* 1984; 7: 133–138.
 25. Sanocka D., Kurpisz M. Reactive oxygen species and sperm cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 12–9.
 26. Scott R., MacPherson A., Yates RW, et al. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Br J Urol*. 1998; 82: 76–80.
 27. Silver E.W., Eskenazi B., Evenson D.P., et al. Effect of antioxidant intake on sperm chromatin stability in healthy nonsmoking men. *J Androl*. 2005; 26: 550–556.
 28. Suleiman S.A., Ali M.E., Zaki Z.M., et al. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl* 1996; 17: 530–537.
 29. Vezina D., Mauffette F., Roberts K.D., Bleau G. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men. Effects on semen parameters and micronutrient levels and distribution. *Biol Trace Elem Res*. 1996; 53: 65–83.
 30. Wong WY, Thomas CMG, Merkus JM, et al. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril*. 2000; 73: 435–442.
 31. World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 1993: 43–44.
-