

**УРОВНИ ГОМОЦИСТЕИНА И ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ
И АНДРОГЕН-ЭСТРОГЕННЫЙ БАЛАНС У МУЖЧИН
С ИДИОПАТИЧЕСКИМИ ПАТОСПЕРМИЯМИ***

Бондаренко В. А., Минухин А. С., Скорняков Е. И.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков
androlog.bondarenko@mail.ru*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЗС — азооспермия
АстЗС — астенозооспермия
ОЗС — олигоастенозооспермия
ГЦ — гомоцистеин
ИМТ — индекс массы тела

ИП — идиопатические патоспермии
НЗС — нормозооспермия
Т — тестостерон
ХС — общий холестерин
Е₂ — эстрадиол
NO — оксид азота

Причиной нарушения сперматогенеза у мужчин могут быть различные заболевания, а именно, воспалительные и травматические повреждения половых органов, гипогонадизм, варикоцеле, эндокринопатии [1–3]. Выделяют также так называемые идиопатические патоспермии (ИП), когда отсутствуют очевидные причины нарушения сперматогенной функции семенников [4–6].

В связи с вышеизложенным важным является поиск факторов, которые при отсут-

ствии явной урологической, эндокринной и соматической патологии могут негативно влиять на процессы фертилизационной способности спермы у лиц мужского пола.

Существуют данные литературы, которые свидетельствуют, что при ИП может отмечаться возрастание уровня гомоцистеина (ГЦ) в крови, обладающего выраженным повреждающим действием на эндотелий сосудов [7, 8]. При этом нарушается биоактивность оксида азота (NO), который влияет на модуляцию сосудов семенников, регули-

*Работа выполнена в соответствии с плановой НИР отделения патологии половых желез ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» «Визначення ролі ендотеліальної дисфункції у розвитку порушень системи репродукції та обґрунтування підходів до їх терапії» (№ госрегистрации 0114U001201).

Учреждением, финансирующим исследование, является НАМН Украины.

Авторы гарантируют коллективную ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 23.09.2015.

рует продукцию тестостерона (Т) в клетках Лейдига по аутокринному механизму и тем самым действует на сперматогенез [9–11]. Гипергомоцистеинемия является фактором риска развития атеросклеротических изменений и тромбоэмболических осложнений, оказывает негативное влияние на механизмы, которые принимают участие не только в регуляции сосудистого тонуса, но и в обмене липидов [12]. В свою очередь дислипидемия также является одним из факторов развития эндотелиальной дисфункции и снижения образования в эндотелиальных клетках NO [13–14]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что дислипидемия и увеличение уровня холестерина (ХС) в крови снижают секрецию Т и нарушают сперматогенез [15–17]. Ухудшение парамет-

ров спермограмм при гиперхолестеринемии связывают с ожирением, снижением андроген-эстрогенного баланса [18].

Наши данные свидетельствуют, что при ИП существует возрастание средних значений ГЦ и ХС в крови [19, 20]. При этом, если предиктором гиперхолестеринемии у мужчин с ИП является снижение инкреторной функции семенников, то формирование гипергомоцистеинемии у них не зависит от андрогенного статуса. Однако, в настоящее время отсутствуют сведения о том зависят ли уровни ГЦ в крови у мужчин с идиопатическим бесплодием от уровней эстрадиола (E_2) в крови, а также от величин Т/ E_2 -соотношений и как это связано с концентрацией ХС в крови. Это и стало целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 46 мужчин в возрасте 22–43 лет, которые были в бесплодном браке более года. Всем пациентам было проведено изучение андрологического статуса и индекса массы тела (ИМТ) [1, 2, 21], а также параметров спермограмм в соответствии с критериями ВОЗ [22]. При этом у девяти больных была установлена азооспермия (АЗС), обусловленная препубертатным гипогонадизмом с выраженной гипоплазией яичек, а у 37 выявлены ИП на основании исключения очевидных причин, приводящих к нарушению сперматогенеза. При этом у 18 мужчин с ИП была диагностирована олигоастенозооспермия (ОЗС), когда отмечалось снижение концентрации и подвижности сперматозоидов, а у 19 — астенозооспермия (АстЗС) — уменьшение количества только подвижных и активноподвижных форм спермиев.

С помощью наборов для иммуноферментного анализа у мужчин с бесплодием исследовали базальные уровни Т в крови (наборы фирмы «АлкорБио», Россия), E_2 — («DRG», США) и ГЦ — («Architect system», Германия). Кроме того было изучено содержание общего ХС в сыворотке крови колориметрическим методом с использованием наборов фирмы «Спайн Лаб» (Украина).

В качестве контроля аналогично обследовано 11 практически здоровых мужчин с соответствующими норме ВОЗ параметрами спермограмм (нормозооспермия) в возрасте 26–43 лет.

Исследования выполнены с соблюдением принципов медицинской этики и защиты прав пациентов.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью параметрических и непараметрических методов. Нормальность распределения изучена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения показателей, которые характеризуются нормальным законом распределения, применяли t-критерий Стьюдента. Для сравнения показателей, отличных от нормального, использовали критерий U Манна-Уитни. Данные представлены как $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ (среднее арифметическое и статистическая ошибка), а также как Me , Q_{25} и Q_{75} (медианы и квартили). Также проводили корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона (r).

Значимость расхождений между группами оценивали методом Фишера χ^2 . Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что у мужчин с ИП и больных гипогонадизмом, независимо от особенностей нарушения сперматогенной функции семенников, средние величины ХС и ГЦ в крови были существенно выше, чем в контроле (табл. 1). Это отмечалось на фоне возрастания средних значений уровня E_2 и снижения средних значений Т/ E_2 -соотношений во всех группах патоспермий. Подобные изменения дают основание предположить, что у мужчин с бесплодием не только возрастает уровень ХС при нарушении андроген-эстрогенного баланса [18], но и может повышаться ГЦ в крови при относительной гипоандрогемии.

Считается, что увеличение уровня ГЦ в крови в пределах 15,0–30,0 мкмоль/л свидетельствует об умеренной гипергомоцистемии [23], а уровень ХС в крови равный и превышающий 5,2 ммоль/л свидетельствует о риске развития сердечно-сосудистой патологии [17]. Мы распределили мужчин с ИП на группы с соответствующими норме и повышенными уровнями ГЦ и ХС в крови в зависимости от изменений концентраций половых гормонов в крови, а также величин Т/ E_2 -соотношений. В качестве референтных значений уровней гор-

монов мы использовали данные литературы, которые свидетельствуют, что верхней границей нормы E_2 является 0,200 нмоль/л, а уровень Т в крови должен превышать 12,0 нмоль/л [24]. При этом соотношение Т/ E_2 у мужчин с НЗС, когда уровни Т и E_2 в крови соответствовали референтным значениям нормы, колебалось от 90,0 до 207,8 у.е., что соответствовало ранее установленным показателям андроген-эстрогенного баланса [25] и было нами использовано в качестве нормативных значений. При этом было установлено, что частота возрастания ГЦ в крови у больных с ИП не зависит ни от снижения уровня Т ($\chi^2 = 0,51$; $p > 0,05$), ни от повышения уровня E_2 в крови ($\chi^2 = 0,21$; $p > 0,05$) и соответственно уменьшения величин Т/ E_2 -соотношений ($\chi^2 = 0,04$; $p > 0,05$). Это согласуется с данными литературы о том, что в отличие от пожилых мужчин, когда гиперэстрогенизация способствует снижению ГЦ [26] у молодых мужчин изменение андроген-эстрогенного баланса не влияет на его концентрацию в крови [27]. В тоже время уменьшение величин Т/ E_2 -соотношений способствует существенному возрастанию частоты гиперхолестеринемии ($\chi^2 = 6,47$; $p > 0,05$). Проведенный корреляционный анализ показал, что

Т а б л и ц а 1

Исследуемые показатели у мужчин с патоспермиями и практически здоровых лиц

Показатель	Группа			
	Контроль, n = 11	АстЗС, n = 19	ОЗС, n = 18	Гипогонадизм, n = 9
Возраст, лет	32,0 ± 1,5	30,8 ± 1,0	30,8 ± 1,1	28,7 ± 1,7
ИМТ, кг/м ²	25,5 ± 0,5	26,7 ± 0,5	26,3 ± 0,9	24,8 ± 1,2
Тестостерон, нмоль/л	18,0 ± 0,8	15,3 ± 1,2	18,8 ± 1,8	6,4 ± 0,9*
Эстрадиол, нмоль/л	0,14 ± 0,01	0,20 ± 0,01*	0,19 ± 0,01*	0,21 ± 0,02*
Соотношение Т/ E_2 , у.е.	148,2 ± 14,6	79,4 ± 7,5*	102,5 ± 9,0	30,9 ± 2,5*
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,6 ± 0,9	13,0 ± 0,5*	14,6 ± 1,0*	12,5 ± 0,8*
Холестерин, ммоль/л	4,7 ± 0,2	5,5 ± 0,2*	5,3 ± 0,2*	5,4 ± 0,2*

П р и м е ч а н и е. * — статистически значимые отличия в сравнении с показателями у лиц контрольной группы ($p < 0,05$).

между величиной Т/Е₂-соотношений и уровнем ХС в крови существует негативная связь как в контроле ($r = -0,72$; $p < 0,05$), у мужчин с ОЗС ($r = -0,67$; $p < 0,01$), так и в общей группе бесплодных ($r = -0,56$; $p < 0,01$). Кроме того, уровень ХС положительно коррелировал с уровнем Е₂ в крови у пациентов с ОЗС ($r = 0,56$; $p < 0,05$) и лиц общей группы ($r = 0,46$; $p < 0,05$). В свою очередь уровень ХС в крови негативно коррелирует с процентом активноподвижных форм сперматозоидов у мужчин с АстЗС ($r = -0,67$; $p < 0,01$). Это дает основание считать, что нарушение андроген-эстрогенного баланса является предиктором гиперхолестеринемии, что может негативно влиять на сперматогенез у мужчин с бесплодием [17, 18]. Но и само увеличение уровня ХС в крови, которое ассоциировано с избытком массы тела [28] способствует нарушению синтеза Т в клетках Лейдига [29]. Это подтверждает установленная нами у обследуемых общей группы корреляционная связь между ИМТ и уровнем ХС в крови

($r = 0,33$; $p < 0,05$), а также между уровнями ХС и Т в сыворотке крови ($r = -0,27$; $p < 0,05$). В свою очередь и между концентрациями ГЦ и ХС также существует определенная корреляционная зависимость как в контроле ($r = 0,66$; $p < 0,05$), так и в общей группе ($r = 0,31$; $p < 0,05$). Это подтверждает данные литературы о том, что гипергомоцистеинемия может приводить к нарушению обмена липидов [12].

В то же время распределение лиц с ИП на группы с повышенным уровнем (первая группа) и соответствующим норме (вторая группа) уровнем ГЦ в крови (табл. 2) показало отсутствие существенных отличий между уровнями половых гормонов и ХС в крови, а также величин Т/Е₂-соотношений и ИМТ. Однако, при гипергомоцистеинемии было установлено уменьшение медиан объема эякулята и количества сперматозоидов в миллилитре семенной жидкости. Кроме того, в общей группе обследуемых установлена негативная корреляция между уровнем ГЦ в крови и числом ак-

Т а б л и ц а 2

Характер изменения ИМТ, функционального состояния семенников и уровней холестерина в крови в зависимости от уровней гомоцистеина в крови у мужчин с идиопатическим бесплодием

Показатель	Первая группа, n = 13			Вторая группа, n = 24		
	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	Me	Q ₂₅	Q ₇₅
ИМТ, кг/м ²	26,5	23,8	28,7	25,4	24,7	28,4
Холестерин, ммоль/л	5,5	5,3	5,7	5,3	4,7	5,9
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,7	15,3	16,8	11,3*	10,0	12,7
Тестостерон, нмоль/л	14,0	10,6	18,9	16,1	12,2	21,8
Эстрадиол, нмоль/л	0,20	0,17	0,22	0,20	0,15	0,25
Соотношение Т/Е ₂ , у. е.	61,4	50,6	114,1	85,3	73,4	110,6
Объем эякулята, мл	3,0	2,2	4,0	4,6*	3,3	5,7
Количество спермиев, млн/мл	8,0	2,5	17,0	24,5*	9,0	66,5
Подвижных форм спермиев, %	31,0	28,0	40,0	38,0	30,0	46,0
Активно подвижных форм спермиев, %	15,0	0	19,0	18,5	14,5	26,5
Патологических форм спермиев, %	65,0	57,0	72,0	62,0	56,0	70,0

Примечание. * — статистически значимые отличия от показателей первой группы ($p < 0,05$).

тивноподвижных форм спермиев ($r = -0,33$; $p < 0,05$). Это подтверждает данные других авторов, что гипергомоцистеинемия сама по себе может негативно влиять на сперматогенез [7, 9]. В свою очередь наши исследования свидетельствуют, что возрастание ГЦ в кро-

ви у лиц с ИП не зависит от андроген-эстрогенного баланса и ИМТ в отличие от уровня ХС в сыворотке крови. Это необходимо учитывать при терапии ИП у мужчин при наличии у них гиперхолестеринемии и гипергомоцистеинемии.

ВЫВОДЫ

1. У молодых мужчин с идиопатическими патоспермиями существует возрастание концентрации гомоцистеина в крови, которое не зависит от уровня эстрадиола в сыворотке крови, а также величин показателя андроген-эстрогенного баланса.
2. Снижение тестостерон-эстрадиоловых соотношений является предиктором формирования гиперхолестеринемии, что отрицательно влияет на сперматогенез у мужчин с идиопатическим бесплодием.
3. У практически здоровых мужчин с бесплодием существует положительная корреляционная зависимость между уровнями холестерина и гомоцистеина в крови.
4. Гипергомоцистеинемия является независимым фактором, который усугубляет нарушение сперматогенной функции семенников у мужчин с идиопатическими патоспермиями.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Lisovyj VM, Arkatov AV, Knigavko VV. Choloviche bezpliddja: etio-patogenez, diagnostyka, likuvannja, Harkiv, 2011: 128 p.
2. Muzhskie bolezni; pod red. Kamalova AA, Lopatkina NA, Moskva, 2008: 320 p.
3. Kalinchenko SJu, Tjuzikov AI. Prakticheskaja andrologija, Moskva, 2009: 299 p.
4. Andersson AM, Jorgensen N, Frygelund-Larsen L, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(7):3161-3167.
5. Isidory AM, Pozza C, Qianfrilli D. *Reprod Bio Med Online* 2006; 12(1):23-32.
6. Kurbatov DG, Parfenova NS, Rozhivanov NV. *Andrologija i Genital'naja Hhirurgija* 2009; 2:11-18.
7. Go YF, Wang CH, Ouyng LX, et al. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2008; 14(12):1112-1114.
8. Reznilov AG. *Reproduktivnaja Jendokrinologija* 2012; 2:48-51.
9. Forges P, Monnies-Barbatino S, Alberto M, et al. *Human Reproductive Update* 2007; 13(3):225-238.
10. Battaglia C, Guilini S, Regnali G, et al. *Human Reprod* 2000; 15(12):2554-2558.
11. Lamanna C, Assisi L, Vitoria A, et al. *Therriogenol* 2007; 67(2):249-254.
12. Homocysteine Studies Collaboration. *JAMA* 2002; 288(16):2015-2022.
13. Shestakova MV. *Ros Med Zhurn* 2001; 9(2):15-19.
14. Gorbushkina AV, Babushkina AV. *Ukr Med Chasopis* 2010; 1:24-30.
15. Yamamoto Y, Shimamoto K, Sofikitis N, Miyagawa N. *Human Reprod* 1999; 14(6):1516-1521.
16. Ouvrier A, Alves G, Damon-Sanbeyrand C. *Plos One* 2011; 6(11):1-9.
17. Spivak ZhS, Bondarenko VA. *Probl Endokryn Patologii'* 2015; 1:53-58.
18. Gamidov SI, Darenkov SP, Pavlovichev AA, Tazhetdinov OH. *Probl Reprodukci* 2010; 16(6):79-88.
19. Bondarenko VA, Mynuhyn AS, Zajceva LY, et al. Endokrynna patologija u vikovomu aspekti: materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastju, Harkiv, 2014:18-19.
20. Bondarenko VA, Minuhin AS, Skornjakov EI, et al. Dosjagnennja ta perspektivy eksperymental'noi' i klinichnoi' endokrynologii' (Chotyrynadcjati Danylevs'ki chytannja): materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastju., Harkiv, 2015:30-31.
21. Balabolkin MI, Klebanova EI, Kreminskaja VM. Differencial'naja diagnostika i lechenie jendokrinnyh zabolevanij, Moskva, 2002: 752 p.

22. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. *Human Reprod Update* 2010; 16(3):231-245.
23. Grodnickaja EJe. *Problemy Reprodukcii* 2010; 16(3):49-52.
24. Izbrannye lektsii po klinicheskoi andrologii; pod red. Luchickogo EV, Bondarenko VA, Kiev, Har'kov, 2010:144 p.
25. Bondarenko VA. *Ukrai'ns'ka shkola endokrynologii'*: 59-ta nauk.-prkt. konf. z mizhnar. uchastju, Harkiv, 2015: 14-21.
26. Giri S, Thompson PD, Contois JH, et al. *Atherosclerosis* 1998; 137(2):359-366.
27. Lew R, Komesaroff P, Williams M, et al. *Circ Res* 2003; 93(11):1127-1133.
28. Schisterman EF, Munford SL, Chen Z. *Andrology* 2014; 2(3):408-415.
29. Hammoud AO, Meikle AW, Reis LO, et al. *Semin Reprod Med* 2012; 30(6):486-495.

РІВНІ ГОМОЦИСТЕЇНУ І ХОЛЕСТЕРИНУ В КРОВІ ТА АНДРОГЕН-ЕСТРОГЕННИЙ БАЛАНС У ЧОЛОВІКІВ З ІДІОПАТИЧНИМИ ПАТОСПЕРМІЯМИ

Бондаренко В. О., Мінухін А. С., Скорняков Є. І.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
androlog.bondarenko@mail.ru

Вивчені рівні статевих гормонів, гомоцистеїну і холестерину в крові у 46 чоловіків з патосперміями у віці 22–45 років і у 11 практично здорових чоловіків того ж віку. Встановлено, що у чоловіків з ідіопатичним безпліддям відзначається зростання рівня гомоцистеїну в крові, яке не залежить від рівня естрадіолу і величин тестостерон-естрадіолового співвідношення. Показано, що гіпергомоцистеїнемія є незалежним фактором, який посилює порушення сперматогенезу у чоловіків з ідіопатичними патосперміями. Виявлена позитивна кореляція між рівнями холестерину і гомоцистеїну в крові як у практично здорових чоловіків, так і у чоловіків з безпліддям. Встановлено, що зниження величин тестостерон-естрадіолових співвідношень є предиктором формування гіперхолестеринемії в крові, яка негативно впливає на сперматогенез у чоловіків з ідіопатичними патосперміями.

К л ю ч о в і с л о в а: гомоцистеїн, ідіопатичні патоспермії, тестостерон, естрадіол, холестерин.

УРОВНИ ГОМОЦИСТЕИНА И ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ И АНДРОГЕН-ЕСТРОГЕННЫЙ БАЛАНС У МУЖЧИН С ИДИОПАТИЧЕСКИМИ ПАТОСПЕРМИЯМИ

Бондаренко В. А., Минухин А. С., Скорняков Е. И.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков
androlog.bondarenko@mail.ru

Изучены уровни половых гормонов, гомоцистеина и холестерина в крови у 46 мужчин с патоспермиями в возрасте 22–45 лет и у 11 практически здоровых мужчин того же возраста. Установлено, что у мужчин с идиопатическим бесплодием отмечается возрастание уровня гомоцистеина в крови, которое не зависит от уровня эстрадиола и величин тестостерон-эстрадиолового соотношения. Показано, что гипергомоцистеинемия является независимым фактором, который усугубляет нарушение сперматогенеза у мужчин с идиопатическими патоспермиями. Выведена положительная корреляция между уровнями холестерина и гомоцистеина в крови как у практически здоровых, так и у мужчин с бесплодием. Установлено, что снижение величин тестостерон-эстрадиоловых соотношений является предиктором формирования гиперхолестеринемии в крови, которая отрицательно влияет на сперматогенез у мужчин с идиопатическими патоспермиями.

К л ю ч е в ы е с л о в а: гомоцистеин, идиопатические патоспермии, тестостерон, эстрадиол, холестерин.

LEVELS OF HOMOCYSTEINE AND BLOOD CHOLESTEROL AND ANDROGEN-ESTROGEN BALANCE IN MEN WITH IDIOPATHIC PATHOSPERMIA

V. A. Bondarenko, A. S. Minukhin, E. I. Skornyakov

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
androlog.bondarenko@mail.ru*

It were studied the levels of sex hormones, homocysteine and cholesterol levels in 46 men with pathospermia aged 22–45 and 11 healthy men of the same age. It was found that men with idiopathic infertility observed increase in homocysteine level in the blood, which does not depend on the level of estradiol and values of testosterone-estradiol ratio. It was shown that hyperhomocysteinemia is an independent factor that exacerbates the violation of spermatogenesis in men with idiopathic pathospermia. It was a positive correlation between the levels of cholesterol and homocysteine as in healthy and in infertility men. It was found that the decrease in the quantities of testosterone-estradiol ratio is a predictor of hypercholesterolemia in the formation of blood, which adversely affects spermatogenesis in men with idiopathic pathospermia.

Key words: homocysteine, idiopathic pathospermia, testosterone, estradiol, cholesterol.