

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЯМИ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ГОМОЦИСТЕИНА В КРОВИ У БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН С РАЗЛИЧНОЙ ИНКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИЕЙ СЕМЕННИКОВ*

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

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков, Украина
androgen_mo@mail.com*

Наши исследования, а также данные литературы свидетельствуют, что у мужчин с идиопатическим бесплодием, а также у больных гипогонадизмом существует увеличение средних значений уровня гомоцистеина (ГЦ) в крови относительно практически здоровых мужчин молодого возраста [1, 2]. При гипергомоцистеинемии нарушается активность оксида азота, происходит стимуляция оксидативного стресса и клеточного апоптоза, что негативно влияет на сперматогенез [3–5]. Наиболее частыми причинами гипергомоцистеинемии являются дефицит фолиевой кислоты (ФК), а также витаминов группы В, которые могут возникнуть при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, малоподвижном образе жизни, злоупотреблении кофе и алкоголем, курении [3, 6]. Данные литературы свидетельствуют о том, что ФК обладает антиоксидантными свойствами и её

концентрация в сперме негативно коррелирует с уровнем реактивных форм кислорода [7–9]. Это свидетельствует, что ФК имеет существенное значение для сперматогенеза, а её дефицит в организме ассоциирован с мужским бесплодием [9, 10]. Поэтому ФК в качестве антиоксиданта используется при терапии идиопатического бесплодия, что может способствовать улучшению качества спермы [5, 11–13]. Кроме того, экспериментальные исследования свидетельствуют, что дефицит ФК приводит к снижению активности 17, 20-лиазы, ароматазы и уровней циркулирующих в крови тестостерона (Т), эстрадиола (E_2) и лютеинизирующего гормона [14]. Однако, в настоящее время не исследована зависимость концентрации ФК в крови у бесплодных мужчин от уровней Т и E_2 . Нет также данных относительно взаимосвязей между уровнями ФК и ГЦ в крови у лиц с различными вариантами

* 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 (№ госрегистрації 0114U001201).

Учреждением, финансирующим исследование, является НАМН Украины.

Авторы гарантируют ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 28.03.2017.

патоспермий при наличии и отсутствии андрогенодефицита в том числе и при идиопатическом бесплодии. Целью нашего исследования явилось: изучение особенно-

стей изменений уровня ГЦ и концентрации ФК в зависимости от уровней половых гормонов в крови у мужчин с идиопатическим бесплодием и больных гипогонадизмом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 54 мужчины в возрасте 22–45 лет, которые состояли в браке более года. Всем пациентам было проведено клиническое обследование, которое включало исследование андрологического статуса, изучение индекса массы тела (ИМТ), ультрасонографию предстательной железы [15–17].

Анализ параметров спермограмм осуществлялся в соответствии с критериями ВОЗ [18]. При этом у 45 пациентов были установлены идиопатические патоспермии (ИП), когда были исключены очевидные причины нарушения сперматогенной функции семенников. Из них у 23 мужчин была диагностирована астенозооспермия (АстЗС) или уменьшение только подвижности сперматозоидов, у 22 пациентов выявлена олигоастенозооспермия (ОАстЗС) — уменьшение как концентрации, так и подвижности спермиев. Кроме этого, у 9 больных была установлена азооспермия (АЗС) — отсутствие сперматозоидов в семенной жидкости вследствие препубертатного гипогонадизма.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Проведенные исследования показали, что у мужчин с ИП и больных гипогонадизмом средние величины концентрации ФК в крови достоверно ниже относительно показателей у практически здоровых лиц (табл. 1).

Это отмечается на фоне возрастания средних значений ГЦ во всех группах бесплодных мужчин, независимо от варианта патоспермий, наличия или отсутствия изменения уровня Т в крови. В свою очередь низкие уровни ФК во всех группах бесплодия были на фоне повышения средних значений уровня E_2 в крови. Это дает основание считать, что гиперэстрогемия может быть фактором, влияющим на концентрацию ФК в крови у лиц с патоспермиями. Одним из предикторов усиления

У мужчин с бесплодием уровни Т и E_2 в крови исследованы иммуноферментными методами (наборы фирмы «Алкор Био», Россия), «DRG», США) и ГЦ — («Architect system», Германия). Определение концентрации ФК в сыворотке крови проводили фотометрическим методом [19].

В качестве контроля аналогично обследовано 15 практически здоровых мужчин с нормозооспермией (НЗС) в возрасте 26–43 лет.

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

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью t-критерия Стьюдента. Данные представлены как (среднее арифметическое и статистическая ошибка). Также проводился корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона (r). Значимость расхождений между группами оценивали методом χ^2 . Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ароматазной активности и, как следствие этого, избыточного образования эстрогенов, является ожирение [20]. Однако, анализ величин ИМТ показал, что при ИП и гипогонадизме они не отличались от показателей у лиц контроля. Это также свидетельствует, что концентрация ФК в крови при бесплодии не зависит от ИМТ. Кроме того, проведенный коррелятивный анализ не выявил какой-либо зависимости между концентрацией ФК и уровнем E_2 в крови, а также величинами ИМТ. Отсутствует также корреляция и между уровнями ФК и Т в крови. В то же время была установлена отрицательная корреляционная зависимость между уровнями ГЦ и ФК у лиц с ОАстЗС ($r = -0,50$; $p < 0,02$) и у пациентов с АстЗС ($r = -0,75$; $p < 0,001$).

Таблиця 1

Величины индекса массы тела, уровни половых гормонов, гомоцистеина и фолиевой кислоты в крови у обследуемых пациентов

Показатель	ОАстЗС, n = 22	АстЗС, n = 23	Гипогонадизм, n = 9	НЗС, n = 15
ИМТ, кг/м ²	26,5 ± 0,8	26,0 ± 0,4	24,8 ± 1,2	25,2 ± 0,4
T, нмоль/л	16,9 ± 1,2	14,7 ± 0,8*	6,4 ± 0,9*	18,5 ± 0,9
E ₂ , нмоль/л	0,21 ± 0,001*	0,20 ± 0,01*	0,21 ± 0,02*	0,16 ± 0,01
ГЦ, мкмоль/л	13,9 ± 0,9*	14,6 ± 0,9*	12,5 ± 0,8*	10,2 ± 0,6
ФК, ммоль/л	67,3 ± 2,3*	65,8 ± 2,4*	71,4 ± 3,5*	87,4 ± 2,2

Примечание.

* статистически значимые отличия в сравнении с показателями у лиц с нормозооспермией (p < 0,05).

Индивидуальный анализ величин ФК показал, что уменьшение её содержания в крови в относительно референтных значениях нормы для данного метода исследования (52,5–119,5 ммоль/л), отмечается только у одного пациента с ОАстЗС и у четырех мужчин с АстЗС. У больных гипогонадизмом эти величины в 100 % наблюдений соответствовали нормативным показателям.

В то же время, у обследованных нами лиц с НЗС уровень ФК в крови соответствовал или превышал 70,0 ммоль/л. Распределение мужчин с ИП на группы с концентрациями ФК в крови, которые больше или меньше этой величины (табл. 2), показало зависимость возрастания частоты гипергомоцистеинемии при снижении уровня ФК в крови ($\chi^2 = 12,44$; p < 0,01).

Таблиця 2

Частота гипергомоцистеинемии, нарушений секреции половых гормонов и избытка массы тела при различных концентрациях фолиевой кислоты в крови у мужчин с идиопатическим бесплодием, %

Показатель	Фолиевая кислота, ммоль/л		Статистический показатель	
	≥ 70,0; n = 13	< 70,0; n = 32	χ^2	P
ИМТ > 25,0 кг/м ²	61,5	65,6	0,12	>0,05
T < 12,0 нмоль/л	30,8	31,3	0,10	>0,05
E ₂ > 0,20 нмоль/л	30,8	43,8	0,52	>0,05
ГЦ > 15,0 мкмоль/л	–	59,4	12,44	<0,001

Зависимости частоты нарушения гормонального баланса и увеличения ИМТ от концентрации ФК в крови установлено не было. Это свидетельствует о том, что как гипоандрогенемия так и увеличение уровня E₂ не зависит от содержания ФК в крови у мужчин с ИП, что не согласуется с экспериментальными данными о возможном изменении концентрации T и E₂ в крови при дефиците ФК [14].

Проведенный корреляционный анализ выявил положительную корреляцию между уровнем ФК в крови и процентом

подвижных форм сперматозоидов у лиц общей группы ИП (r = 0,31; p < 0,05). Это подтверждают и данные других авторов, которые установили корреляционную зависимость между уровнем ФК в крови и параметрами спермограмм у бесплодных мужчин. В частности, установлена корреляция между концентрацией ФК в крови и числом сперматозоидов [23], а также между уровнем ФК и процентом активноподвижных и жизнеспособных форм сперматозоидов [24]. Это дает основание считать, что дефицит ФК, как и сама гипергомоцистеинемия

могут негативно влиять на сперматогенез [2, 3].

У больных гипогонадизмом (у которых в 100 % наблюдений отмечается снижение Т в крови) в 22,2 % наблюдений был выявлен уровень ФК меньше 70,0 ммоль/л на фоне гипергомоцистеинемии. У остальных пациентов с андрогенодефицитом были соответствующие норме concentra-

ции ФК и ГЦ в крови. Отсутствовала у них и корреляционная зависимость между уровнями ФК, Т и E_2 , а также количествами ИМТ. Полученные результаты свидетельствуют, что нарушение секреции Т и E_2 не являются факторами, которые приводят к снижению уровней ФК в крови у бесплодных мужчин не только с ИП, но и при гипогонадизме.

ВЫВОДЫ

1. У бесплодных мужчин с идиопатическими патоспермиями и больных гипогонадизмом отмечается снижение средних величин концентрации фолиевой кислоты в крови.
2. У мужчин с идиопатическим бесплодием и больных гипогонадизмом снижение фолиевой кислоты в крови ассоциировано с гипергомоцистеинемией и не зави-

сит от уровней половых гормонов и величин индекса массы тела.

3. При идиопатических патоспермиях фолиевая кислота в крови имеет значение для обеспечения подвижности сперматозоидов, о чём свидетельствует наличие положительной корреляции между концентрацией её в крови и процентом подвижных форм сперматозоидов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ge YF, Wang CH, Ouyng LX, et al. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2008; 14(12):1112-1114.
2. Bondarenko VA, Minuhin AS, Skornjakov EI. *Probl Endokryn Patologii'* 2015; 4:7-13.
3. Forges T, Monniez — Barbarino P, Alberto SM, et al. *Human Reprod Update* 2007; 13(3):225-238.
4. Bykova MV, Titova NM, Markova EV, Svetlakov AV. *Problemy Reprodukcii* 2008; 14(3):63-67.
5. Agarwal A, Sekhon CH. *Human Fertiltty* 2010; 13(4): 217-225.
6. Reznikov AG. *Reproduktivnaja Jendokrinologija* 2012; 2:48-51.
7. Verhaar ML, Stroes E, Rabelink IJ. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2002; 22:6-13.
8. Chen O, Ng V, Mei S, Shia SE. *Wei Sheng Yan Lin* 2001; 30(2):80-82.
9. Ebisch IM, Tomas CM, Peters WH, et al. *Human Reprod. Update* 2007; 13(2):163-174.
10. Singh K, Jaiswal D. *Reprod Sci* 2013; 20(6):622-630.
11. Isidori AM, Pozza C, Qianfrilli D. *Reproductive Bio Medicine Online* 2006; 12(1):23-32.
12. Zini A, Al-Hathal N. *Asian J Androl* 2011; 13:374-382.
13. Buhling KJ, Laakmann E. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26(3):199-209.
14. Wallock-Montelius LM, Villanueva JA, Chapin RE, et al. *Biol Reprod* 2007; 76(3):455-465.
15. Demchenko AH. *Klinicheskaja diagnostika i terapija muzhskogo prepubertatnogo gipo-gonadizma: metod. Rekomendacii, Har'kov*, 2000: 16 p.
16. Lisovyj VM, Arkatov AV, Knigavko OV. *Choloviche bezpliddja: etiopatogenez, diagnostyka, likuvannja, Harkiv*, 2011: 128 p.
17. Balabolkin MI, Klebanova EI, Kreminskaja VM. *Differencial'naja diagnostika i lechenie jendokrinnyh zabolevanij: rukovodstvo, Moskva*, 2002: 752 p.
18. Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, et al. *Human Reprod Update* 2010; 16(3):231-245.
19. Stroeve EA, Makarova VG. *Praktikum po biologicheskoi himii: uchebnoe posobie, Moskva*, 1986: 174 p.
20. Kalinchenko SJu, Tjuzikov AI. *Prakticheskaja andrologija, Moskva*, 2009: 299 p.
21. Grodnickaja EJe. *Problemy Reprodukcii* 2010; 16(3):49-52.
22. *Izbrannye lekicii po klinicheskoi andrologii / pod red. EV. Luchickogo, VA. Bondarenko, Kiev, Har'kov*, 2010: 144 p.
23. De Sanctis V, Cardini G, Giovannini M, et al. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011; 8(2):310-313.
24. Safarinejad MR, Shafici N, Safarinejad S. *Reprod Sci* 2011; 18(3):304-315.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЯМИ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ГОМОЦИСТЕИНА
В КРОВИ У БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН С РАЗЛИЧНОЙ ИНКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИЕЙ
СЕМЕННОКОВ**

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

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков, Украина
androgen_m@mail.com*

Изучены уровни половых гормонов, фолиевой кислоты и гомоцистеина в крови у 54 мужчин с патоспермиями в возрасте 22–45 лет и у 15 практически здоровых мужчин того же возраста. Установлено, что у мужчин с идиопатическим бесплодием и у больных гипогонадизмом отмечается снижение концентрации фолиевой кислоты на фоне возрастания уровня гомоцистеина в крови, которые не зависят от уровней тестостерона и эстрадиола. Выявлена негативная корреляция между уровнями фолиевой кислоты и гомоцистеина в крови у мужчин с идиопатическим бесплодием. Установлено наличие положительной корреляции между концентрацией фолиевой кислоты в крови и процентом подвижных форм сперматозоидов у лиц с идиопатическими патоспермиями.

Ключевые слова: гомоцистеин, идиопатические патоспермии, тестостерон, эстрадиол, фолиевая кислота.

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ РІВНЯМИ ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ ТА ГОМОЦИСТЕЇНУ
В КРОВІ У НЕПЛІДНИХ ЧОЛОВІКІВ З РІЗНОЮ ІНКРЕТОРНОЮ ФУНКЦІЄЮ
СІМ'ЯНИКІВ**

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

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна
androgen_m@mail.com*

Вивчені рівні статевих гормонів, фолієвої кислоти та гомоцистеїну в крові у 54 чоловіків з патосперміями у віці 22–45 років і у 15 практично здорових чоловіків того ж віку. Встановлено, що у чоловіків з ідіопатичною неплідністю та у хворих гіпогонадізмом відмічається зниження концентрації фолієвої кислоти на тлі зростання рівня гомоцистеїну в крові, які не залежать від рівнів тестостерону та естрадіолу. Виявлена негативна кореляція між рівнями фолієвої кислоти та гомоцистеїну в крові у чоловіків з ідіопатичною неплідністю. Встановлена наявність позитивної кореляції між концентрацією фолієвої кислоти в крові та відсотком рухливих форм сперматозоїдів у осіб з ідіопатичними патосперміями.

Ключові слова: гомоцистеїн, ідіопатичні патоспермії, тестостерон, естрадіол, фолієва кислота.

**RELATIONSHIP BETWEEN LEVELS OF FOLIC ACID AND HOMOCYSTEIN
IN BLOOD IN INFERTILE MEN WITH VARIOUS INCRETE FUNCTION OF TESTIS**

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

*SI «V. Danilevsky Institute on Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Sciences of Ukraine»,
Kharkov, Ukraine
androgen_m@mail.com*

The article studies the levels of sex hormones, folic acid and homocysteine in the blood of 54 men with pathospermia at the age of 22–45 years and of 15 practically healthy men of the same age. The research shows that men with idiopathic infertility and patients with hypogonadism have a decrease in the concentration of folic acid against the background of an increase in the level of homocysteine in the blood, which does not depend on the levels of testosterone and estradiol. A negative correlation is found between folic acid levels and homocysteine in the blood of men with idiopathic infertility. The study establishes the presence of a positive correlation between the concentration of folic acid in the blood and the percentage of mobile forms of spermatozoa in individuals with idiopathic pathospermia.

Key words: estradiol, folic acid, idiopathic pathospermia, homocysteine, testosterone.