

(the INTERSTROKE study): a case-control study // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P.112-123.

37. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P.1769-1818.

38. Rosenson R.S., Otvos J.D., Freedman D.S. Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC-I) trial // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90. – P.89-94.

39. Sacks F.M., Tonkin A.M., Craven T., et al. Coronary heart disease in Patients with low LDL-cholesterol: Benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL cholesterol and triglycerides as risk factors // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P.1424-1428.

40. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P.1001-1009.

41. Sarwar N., Danesh J., Eiriksdottir G., et al. Triglycerides and the risk of CHD: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P.450-458.

42. Scott R., O'Brien R., Fulcher G., et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P.493-498.

43. Sniderman A., Thomas D., Marpole D., Teng B. Low density lipoprotein: a metabolic pathway for return of cholesterol to the splanchic bed // *J. Clin. Invest.* – 1978. – Vol. 61. – P.867-873.

44. Sniderman A.D., Scantlebury T., Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyper-apo B: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 135. – P.447-459.

45. Solano M.P., Goldberg R.B. Management of dyslipidemia

in diabetes // *Cardiol. Rev.* – 2006. – Vol. 14. – P.125-135.

46. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care*. – 1993. – Vol. 16. – P.434-444.

47. Standards of Medical Care in Diabetes – 2012 // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, Suppl. 1. – P.S11-S63.

48. St-Pierre A.C., Cantin B., Dagenais G.R., et al. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P.553-559.

49. Syvanne M., Pajunen P., Kahn J., et al. Determinants of the severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects // *Coron. Artery Dis.* – 2001. – Vol. 12. – P.99-106.

50. Syvanne M., Taskinen M.-R. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350, Suppl. 1. – P.20-23.

51. Tuomilehto J., Borch-Johnsen K., Molarius A., et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland // *Diabetologia*. – 1998. – Vol. 41. – P.784-790.

52. Turner R.C., Millns H., Neil H.A.W., et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS:23) // *BMJ*. – 1998. – Vol. 316. – P.823-828.

53. Yang E.J., Chung H.K., Kim W.Y., et al. Carbohydrate intake is associated with diet quality and risk factors for cardiovascular diseases in US adults: NHANES III // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2003. – Vol. 22. – P.71-79.

54. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P.937-952.

Информация об авторах: Протасов Константин Викторович – профессор кафедры, д.м.н., доцент, 664049, Иркутск, м-н Юбилейный 100, ИГМАПО, кафедра терапии и кардиологии, тел. (3952) 638529, e-mail: protassov_k@rambler.ru

© БУРМИСТРОВА Т.А., ЗЫКОВА Т.А. – 2012
УДК 612.43; 591.147; 612.6; 591.16; 612.664; 591.146

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И МУЖСКОЕ РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Татьяна Алексеевна Бурмистрова, Татьяна Алексеевна Зыкова

(Северный государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф., акад. РАМН П.И. Сидоров, кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. О.А. Миролюбова)

Резюме. Рассматриваются патогенетические факторы, влияющие на развитие бесплодия у мужчин с метаболическим синдромом. Обсуждаются вопросы влияния инсулинорезистентности, лептинорезистентности, вторичного андрогенодефицита на качество эякулята у мужчин с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, мужское бесплодие, ожирение, патоспермия.

METABOLIC SYNDROME AND MALE REPRODUCTIVE HEALTH

T.A. Burmistrova, T.A. Zyкова

(Northern State Medical University, Arkhangelsk)

Summary. The pathogenic factors that influence upon the development of infertility in men with metabolic syndrome are considered. The influence of insulinresistance, leptinresistance, secondary androgen deficiency upon the quality of semen in men with metabolic syndrome are discussed.

Key words: metabolic syndrome, male infertility, obesity, pathology of sperm.

В последние годы метаболический синдром (МС) привлекает все большее внимание специалистов почти всех медицинских специальностей в силу его взаимосвязи с развитием инсулиннезависимого сахарного диабета и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, инсультов, онкологических заболеваний. МС представляет собой плеяду нарушений, включающих ожирение (с висцеральным распределением жировой клетчатки), дислипидемию, артериальную гипертензию, нарушение метаболизма глюкозы, ассоциированного с инсулинорезистентностью [14,48,49]. Распространенность ме-

таболического синдрома в США составляет до 35-39% взрослого населения [28].

Негативное воздействие МС на здоровье человека широко исследуется медицинским сообществом, однако однозначной точки зрения о влиянии донозологических нарушений, свойственных синдрому, на отдаленный прогноз заболеваний и продолжительность жизни на сегодняшний день нет. В работах ряда авторов было показано, что у мужчин с проявлениями МС имеется дефицит тестостерона, однако мы не встретили работ, касающихся возможной роли МС на сперматогенез и

репродуктивный прогноз в молодом возрасте до развития ассоциированных с ним заболеваний.

Репродуктивная функция у мужчин в бесплодном браке

Установлено, что примерно у 15% супружеских пар наблюдаются проблемы с наступлением беременности в течение года. На долю мужского фактора в структуре бесплодного брака приходится от 20 до 50% случаев изолированно или в комбинации с женским фактором [3,70]. В последние годы вновь повысился интерес научного сообщества к мужскому бесплодию, в том числе и к оценке влияния метаболического синдрома на репродуктивный прогноз в семьях с бесплодием.

Ожирение и бесплодие

Ожирение является основой метаболического синдрома. Патологическое влияние ожирения на мужскую фертильность реализуется путем нескольких механизмов. Периферическая конверсия тестостерона в эстрогены на фоне избытка жировой ткани ведет к развитию вторичного гипогонадизма, несмотря на ингибирующее влияние гипоталамо-гипофизарной системы [5]. Вторых, оксидативный стресс на уровне яичек, возникающий на фоне ожирения, негативно влияет на сперматогенез, нарушая структуру сперматозоидов [75]. И, наконец, накопление избыточной жировой ткани на лобке и верхней трети бедер приводит к повышению температуры в мошонке и влечет за собой серьезные нарушения сперматогенеза [36].

Снижение уровня тестостерона у мужчин ведет к нарушению тестикулярной функции, включая недостаточный сперматогенез. Гипогонадизм классифицируется по происхождению дисфункции, или в яичке или в пределах гипоталамо-гипофизарной системы. Известно, что у мужчин с ожирением уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) остаются нормальными или незначительно сниженными в условиях низкого свободного тестостерона, что говорит о подавлении гипоталамо-гипофизарной системы. Данный факт находит подтверждение в снижении амплитуда пульсирующей секреции ЛГ у тучных мужчин с гипогонадизмом [76]. Работа гипоталамо-гипофизарной системы подавляется за счет повышенного синтеза эстрогенов, вследствие ароматизации из андрогенов в периферической жировой ткани тучных мужчин [38,72]. Несколько исследований рассматривают нарушения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе у мужчин с ожирением как следствие значительного снижения уровня общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) [55]. Данные об уровне свободного тестостерона варьируют. Хотя некоторые авторы утверждают, что снижение ГСПС способствует нормализации свободного тестостерона в условиях низкого общего тестостерона, другие исследователи наблюдали снижение уровней как общего, так и свободного тестостерона [34]. Последнее подтверждается в работе об отрицательной корреляции между уровнем свободного тестостерона и индексом массы тела (ИМТ) [25,44]. Глобулин, связывающий половые стероиды, особенно значимо снижен у тучных мужчин на фоне инсулинорезистентности, известно, что инсулин тормозит синтез глобулина, связывающего половые стероиды [56]. В нескольких исследованиях было показано, что тестостерон и глобулин, связывающий половые стероиды, отрицательно коррелируют как с уровнем инсулина, так и с индексом массы тела [54,56,57,64,74,76]. Таким образом, у мужчин с избыточной массой тела наблюдается снижение уровня тестостерона, вероятно, за счет нескольких факторов, включающих как снижение синтеза тестостерона, так и периферической конверсии тестостерона в эстрогены, ингибирование синтеза глобулина, связывающего половые стероиды, и снижение секреции гонадотропинов [55]. Как результат, сформировалась группа населения, находящаяся в группе высокого риска по развитию бесплодия.

При обследовании 120 мужчин, разделенных на 4

группы: фертильные, бесплодные, с ожирением и без него, было выявлено, что в группе бесплодных мужчин с ожирением, наблюдалось снижение уровня общего тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды, и соотношения тестостерон/эстрадиол, уровень биодоступного тестостерона оставался в пределах нормы, значения эстрадиола были повышены. Авторы предположили, что представленные эндокринные нарушения в мужской репродуктивной системе могут приводить к снижению фертильности [34].

На сегодняшний день лишь в немногих исследованиях изучалась взаимосвязь между объективными показателями ожирения (масса, ИМТ, индекс талия/бедро) и качеством спермы. В нескольких из них выявлена отрицательная корреляция ИМТ с количеством и качеством эякулята [25,40,44]. Авторы обнаружили, что объем спермы отрицательно коррелирует с окружностью талии, индексом талия/бедро, общее количество сперматозоидов отрицательно коррелирует с весом, окружностью талии, окружностью бедер, а количество прогрессивно-подвижных сперматозоидов с окружностью талии и бедер. Кроме того, вес, индекс массы тела, окружности талии и бедер, также как и индекс талия/бедро, статистически значимо отрицательно коррелировали с тестостероном, соотношением тестостерон / 17 β -эстрадиол. Корреляций между антропометрическими показателями и уровнями ФСГ, ЛГ или 17 β -эстрадиола, выявлено не было [44]. Кроме того, установлено, что увеличением индекса массы тела статистически значимо растет индекс фрагментации ДНК сперматозоидов [40]. Представленные выше данные свидетельствуют о потенциальной взаимосвязи между ожирением, гипогонадизмом и бесплодием.

Окислительный стресс является общим патофизиологическим процессом для целого ряда заболеваний, в том числе аутоиммунных, инфекционных, сердечно-сосудистых. Он возникает при превышении концентрации активных окислительных частиц – свободных радикалов, которые обладают высокой реактивностью, молекулы их неустойчивы и способны вызывать повреждение клеток в целом во всех жизнеобеспечивающих системах организма.

Многие авторы отмечают, что МС и несколько его компонентов, а именно, ожирение, резистентность к инсулину и дислипидемия, связаны с системным воспалительным состоянием, развитию которого предшествует оксидативный стресс с перекисным окислением липидов [16,17,30,43]. Несколько исследований показали, что усиление процесса перекисного окисления липидов, находящихся в составе мембран сперматозоидов, ведёт к снижению подвижности сперматозоидов и нарушению взаимодействия их с яйцеклеткой [4,39]. В экспериментах *in vitro* выявлено, что избыток свободных радикалов приводит к фрагментации ДНК сперматозоидов [75].

В дополнении к молекулярным и гормональным изменениям, ряд, так называемых, механических причин приводят к развитию патоспермии у мужчин с ожирением. Накопление избыточной жировой ткани в нижней части живота, на лобке, в верхней трети бедер приводит к повышению температуры в мошонке, что влечет за собой ухудшение качества эякулята. При обследовании 44 пациентов с бесплодием у 38 (86%) наблюдалось избыточное количество жировой ткани в области лобка и мошонки (липоматоз мошонки), при этом 24 (63%) из них страдали ожирением [68]. В этом же исследовании сообщается, что липэктомия мошонки привела к значительному улучшению качества спермы (увеличение количества, структуры и процента подвижных сперматозоидов) у 65% мужчин, а 20% пациентов достигли беременности после выполненной операции. Кроме того, в приведенном исследовании сообщается о варикозном расширении cremasterных вен у 38 пациентов с липоматозом мошонки, у 20 пациентов наблюдалось варикозное расширение вен гроздьевидного сплетения, при

этом расширенные вены пальпаторно не определялись [68]. Более поздние исследования свидетельствовали об отрицательной корреляции между распространенностью варикоцеле и индексом массы тела [33,52,60]. Хотя в литературе отсутствуют достоверные данные о распространенности варикоцеле среди тучных мужчин, многочисленные исследования свидетельствуют о значительном влиянии данной патологии на репродуктивную систему мужчин, в том числе нарушение подвижности сперматозоидов, увеличение апоптоза половых клеток, гипоплазии яичек, которые могут усугубить многочисленные гормональные и молекулярные нарушения у тучных мужчин с бесплодием [8,63].

Инсулинорезистентность и бесплодие

Инсулинорезистентность является одной из ключевых особенностей метаболического синдрома. Сахарный диабет 2-го типа может сочетаться с ожирением, инсулинорезистентностью, гипогонадизмом, снижением глобулина, связывающего половые стероиды, и уменьшением свободного и общего тестостерона [2,55]. В нескольких крупных популяционных исследованиях доказано, что гипогонадизм является пусковым механизмом в развитии сахарного диабета 2-го типа [31,42,53,71]. S.M. Haffner и соавт. в когорте Multiple Risk Factor Intervention Trial продемонстрировали значительный риск развития сахарного диабета 2-го типа среди мужчин с низким уровнем глобулина, связывающего половые стероиды. R.K. Stellato и соавт. в Massachusetts male aging study выявили, что низкий уровень глобулина, связывающего половые стероиды, так же как и низкого уровня свободного тестостерона предшествуют развитию сахарного диабета 2-го типа. Схожие данные получены J.Y. Oh и коллегами (The Rancho Bernardo study): снижение общего тестостерона предшествует развитию сахарного диабета 2-го типа. Метаболические эффекты тестостерона были продемонстрированы в многочисленных исследованиях на мужчинах с СД 2-го типа и гипогонадизмом. В открытых рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что у мужчин среднего возраста с СД 2-го типа, висцеральным ожирением и симптомами андрогенодефицита наблюдалось статистически значимое снижение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина, уменьшение симптомов дефицита андрогенов на фоне лечения тестостероном в течение 3 месяцев [10,38,45]. Эти исследования доказывают терапевтическую роль тестостерона в коррекции метаболических нарушений. Однако заместительная терапия экзогенным тестостероном подавляет сперматогенез и потому противопоказана мужчинам с гипогонадизмом планирующим беременность.

У мужчин с СД 2-го типа, чаще всего наблюдается гипогонадизм со снижением уровня тестостерона и ГСПГ [9,13,20,29]. Глобулин, связывающий половые стероиды, и тестостерон обратно пропорционально коррелируют с ИМТ и инсулином [54,62,74]. Таким образом, у мужчин, страдающих ожирением, высокий уровень инсулина сочетается с низкими показателями глобулина, связывающего половые стероиды, и общего тестостерона [50,55,59]. *In vitro* клетки Лейдига вызывают экспрессию рецепторов инсулина, в эксперименте T. Lin и коллеги выявили, что инсулин индуцировал секрецию тестостерона в клетках Лейдига. Молекулярный механизм модуляции стероидогенеза инсулином в клетках Лейдига неизвестен, возможно, что яичко, так же как и другие органы у больных СД 2-го типа, резистентны к действию инсулина [58].

Сахарный диабет 2-го типа связан с развитием нормогонадотропного гипогонадизма, поскольку инсулинорезистентность приводит как к нарушению синтеза тестостерона в яичке, так и тормозит синтез гормонов в системе гипоталамус/гипофиз. В исследовании *in vitro* R. Bercein и соавт. (2003) выявили, что инсулин стимулирует секрецию релизинг-гормона в гипоталамических нейронах, приводя к выработке гонадотропинов

в гипофизе. У мужчин, страдающих ожирением и СД 2-го типа, инсулинорезистентность может ослабить нормальную стимуляцию инсулином оси гипоталамус – гипофиз – яички [58].

Необходимы дальнейшие исследования, для уточнения механизмов передачи сигналов инсулина внутри оси: гипоталамус – гипофиз – яички, а также изучение влияния инсулинорезистентности на нормальную эндокринную функцию этих желез.

Несмотря на то, что гормональный профиль мужчин с СД 2-го типа определяется практически во всех исследованиях, качество эякулята контролировалось лишь в нескольких. Вообще, у мужчин с ожирением обычно концентрация сперматозоидов находится в пределах нормальных значений, но наблюдается снижение подвижности сперматозоидов и объема эякулята, увеличивается доля патологических форм сперматозоидов [2,77].

Эректильная дисфункция и ретроградная эякуляция являются известными осложнениями сахарного диабета 2-го типа, влекущими несомненное нарушение репродуктивной функции [37]. В нескольких эпидемиологических исследованиях продемонстрирована взаимосвязь сахарного диабета с развитием эректильной дисфункции, причем при декомпенсации диабета, тяжесть эректильной дисфункции увеличивается [1,11,15,18,19,24,35,51,65,66].

Лептин и бесплодие

Лептин – белковый гормон, секретируемый адипоцитами. Этот адипокин играет главную роль в энергетическом гомеостазе, включая нейроэндокринное регулирование массы тела. У здоровых мужчин уровень лептина положительно коррелирует с ИМТ и массовой долей жира в организме [46]. Несколько исследований сообщают об обратной связи между сывороточным уровнем лептина и тестостерона у мужчин с ожирением, однако никакой значимой корреляции между уровнями лептина и гонадотропинов выявлено не было [32,47,77]. В отличие от гипогонадизма, наблюдаемого при врожденных случаях дефицита лептина, гипогонадизм у мужчин, страдающих ожирением связан с высоким уровнем лептина. Периферический, синтезированный из адипоцита лептин, циркулирующий в кровотоке, может пересечь гематоэнцефалический барьер через насыщаемую транспортную систему, оказывая центральное действие в гипоталамусе [7,12]. Насыщаемость транспортной системы гематоэнцефалического барьера, как полагают M.E. Souce и соавт. (2001), приводит к центральной недостаточности лептина, вследствие высоких концентраций лептина в плазме без соответствующего действия лептина в гипоталамусе.

Снижение центрального действия лептина впервые выявлено при измерении уровня лептина в cerebrospinalной жидкости у людей различной массой тела. У пациентов, страдающих ожирением, уровень лептина в cerebrospinalной жидкости оказался ниже, чем в плазме, в отличие людей с нормальной или недостаточной массой тела [12]. Таким образом, несмотря на высокую концентрацию лептина в сыворотке, у лиц, страдающих ожирением, уровень лептина в cerebrospinalной жидкости не становится пропорционально высоким. В исследовании P. Cohen и соавт. выявили, что снижение действия лептина в гипоталамусе (лептинорезистентность) приводит к развитию морбидного ожирения, поскольку эти люди испытывают недостаток в лептине.

T. Ishikawa и соавт. (2007) сообщают, что лептин выделен у человека в клетках Сертоли, клетках Лейдига, семявыносящих трубочках и герминативных клетках. Лептин проникает через гемато-тестикулярный барьер [7]. L. O'Donnell и соавт. (2001) предполагают, что и тестикулярные и периферические источники лептина могут быть вовлечены в репродукцию. Лептин – отрицательный регулятор тестикулярного стероидогенеза, он действует непосредственно на клетки Лейдига в яич-

ках. В ответ на ЛГ клетки Лейдига активизируют РНК-зависимую экспрессию гена, которая вызывает стероидогенез.

Дислипидемия и мужской фактор бесплодия в браке

Дислипидемия является характерным признаком МС, который может оказывать влияние на качество спермы и мужскую фертильность. При обследовании 106 мужчин в бесплодных парах в 65% случаев была выявлена дислипидемия, причем в 18% она сочеталась с ожирением, в 30,2% – с избыточной массой тела, у 26% пациентов была выявлена артериальная гипертензия, у 15% – нарушение толерантности к глюкозе, а в 4,7% – сахарный диабет [61]. Хотя четких механизмов развития бесплодия на фоне дислипидемии выявлено не было, предполагается, что оксидативный стресс является возможной причиной патоспермии. Данная гипотеза подтверждается в эксперименте на крысах, ученые исследовали влияние диеты богатой жирами и безхолестериновой пищи на фертильность самцов-крыс [69]. Оказалось, что у крыс, получавших жирную пищу, снижалась рождаемость, вес яичек и качество спермы, но если подопытные животные получали терапию симvastатином и α -токоферолом успех спаривания повышался, увеличивался вес яичек, объем спермы, подвижность сперматозоидов, жизнеспособность, снизилось количество сперматозоидов с аномалиями строения. Авторы не только продемонстрировали неблагоприятное воздействие диеты, богатой холестерином, но и выявили увеличение рождаемости при лечении антиоксидантами и гиполипидемическими препаратами. Эти результаты подтверждают потенциальную роль дислипидемии в инициации окислительного стресса в яичках и/или выводной протоковой системе яичек, что ведет к снижению рождаемости.

Гипертония и бесплодие

Артериальная гипертензия определяется стойким повышением кровяного давления больше 130/85 мм рт.ст., и является третьим критерием МС, и представляет собой основной фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В то время как гипертония является хорошо установленным фактором риска развития эректильной дисфункции, то прямое возможное влияние этого фактора на мужскую фертильность, если предположить, не так хорошо изучено. В нескольких исследованиях продемонстрирована статистически зна-

чимая отрицательная обратная связь между значениями кровяного давления и общего тестостерона, а так же свободного тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды [9,26,27,57,73]. Причины выявленной взаимосвязи повышенного артериального давления и снижения уровня тестостерона не ясны, хотя некоторые авторы предполагают, что дефицит андрогенов может быть причиной гипертонии, вызывая повышение жесткости артерии. Другие исследования показали, что у мужчин со сниженным уровнем андрогенов увеличивается жесткость как артерий, так и аорты в сравнении с контрольной группой того же возраста [21,22,23]. При изучении эффектов антигипертензивных препаратов на уровень тестостерона, выявлено, что они либо снижают уровень тестостерона, либо значение его остается неизменным, в зависимости от группы используемого препарата [6,26,27,41]. На сегодняшний день отсутствуют убедительные данные о влиянии артериальной гипертонии на мужской репродуктивный потенциал, однако эта проблема недостаточно изучена, также как нет достоверных сведений о влиянии разных гипотензивных препаратов на сперматогенез.

МС является серьезной медицинской и эпидемиологической проблемой, его негативное влияние на здоровье человека продолжает обсуждаться и изучаться. Мужское бесплодие является одним из возможных физиологических отклонений, возникающих на фоне МС. Ожирение или избыточная масса тела может сопровождаться гипогонадизмом, повышением температуры мошонки, нарушениями сперматогенеза, снижением концентрации и подвижности сперматозоидов, а так же способствовать повышению фрагментации ДНК сперматозоидов. Кроме того, сахарный диабет 2-го типа и/или инсулинорезистентность могут усугублять вышеперечисленные процессы. Дислипидемия и возникающий на этом фоне окислительный стресс в яичках и выводной протоковой системе приводят к еще большему снижению рождаемости. Увеличивающаяся распространенность ожирения и метаболического синдрома наряду с очевидным снижением мужского репродуктивного потенциала влекут за собой необходимость в дополнительных клинических исследованиях для уточнения патофизиологических механизмов влияния компонентов МС на мужскую фертильность и разработки эффективных патогенетических методов терапии бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal A., Nandipati K.C., Sharma R.K., et al. Role of oxidative stress in the pathophysiological mechanism of erectile dysfunction // J. Androl. – 2006. – Vol. 27. №3. – P.335-347.
2. Ali S.T., Shaikh R.N., Siddiqi N.A., Siddiqi P.Q. Semen analysis in insulin-dependent/non-insulin-dependent diabetic men with/without neuropathy // Arch. Androl. – 1993. – Vol. 30. №1. – P.47-54.
3. Adamson G.D., Baker V.L. Subfertility: causes, treatment and outcome. Best Pract. Res. // Clin. Obstet. Gynaecol. – 2003. – №17. – P.169-185.
4. Aggerholm A.S., Thulstrup A.M., Toft G., et al. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile // Fertil. Steril. – 2008. – №90 – P.619-626.
5. Akingbemi B.T. Estrogen regulation of testicular function // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2005. – №3. – P.51.
6. Andersen P., Seljeflot I., et al. Effects of doxazosin and atenolol on atherothrombotic risk profile in hypertensive middle-aged men // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1998. – Vol. 5. №31. – P.677-683.
7. Banks W.A. The blood-brain barrier as a cause of obesity // Curr. Pharm. Des. – 2008. – Vol. 16. №14. – P.1606-1614.
8. Barqawi A., Caruso A., Meacham R.B. Experimental varicocele induces testicular germ cell apoptosis in the rat // J. Urol. – 2004. – № 171(1). – P.501-503.
9. Barrett-Connor E., Khaw K.T., Yen S.S. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus // Am. J. Epidemiol. – 1990. – №132 (5) – P.895-901.
10. Boyanov M.A., Boneva Z., Christov V.G. Testosterone

supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency // Aging Male. – 2003. – №6 (1). – P.1-7.

11. Braun M., Wassmer G., Klotz T., Reifemrath B., et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey // Int J. Impot. Res. – 2000. – №12 (6). – P.305-311.
12. Caro J.F., Kolaczynski J.W., Nyce M.R., et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance // Lancet. – 1996. – №348 (9021). – P.159-161.
13. Chang T.C., Tung C.C., Hsiao Y.L. Hormonal changes in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus and the hormonal relationships to abdominal adiposity // Gerontology. – 1994. – №40 (5). – P.260-267.
14. Collins S. Overview of clinical perspectives and mechanisms of obesity // Birth Defects Res. – 2005. – №73. – P.470-471.
15. Corona G., Mannucci E., et al. Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction // Eur. Urol. – 2006. – №50 (3) – P.595-604.
16. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A., et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation // Circulation. – 2005. – №111 (11). – P.1448-1454.
17. Davi G., Falco A. Oxidant stress, inflammation and atherogenesis // Lupus. – 2005. – №14 (9). – P.760-764.
18. De Berardis G., Pellegrini F., et al. Identifying patients with type 2 diabetes with a higher likelihood of erectile dysfunction: the role of the interaction between clinical and psychological factors // J. Urol. – 2003. – №169 (4). – P.1422-1428.

19. Demir T. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome // *Int. J. Urol.* – 2006. – №13 (4). – P.38-388.
21. Dhindsa S., Prabhakar S., et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – №89 (11). – P.5462-5468.
21. Dockery F., Bulpitt C.J., Agarwal S., Rajkumar C. Testosterone suppression in men with prostate cancer is associated with increased arterial stiffness // *Aging Male.* – 2002. – №5 (4). – P.216-222.
22. Dockery F., Bulpitt C.J., Donaldson M., et al. The relationship between androgens and arterial stiffness in older men // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2003. – №51 (11). – P.1627-1632.
23. Dockery F., Rajkumar C., Agarwal S., et al. Androgen deprivation in males is associated with decreased central arterial compliance and reduced central systolic blood pressure // *J. Hum. Hypertens.* – 2000. – №14 (6). – P.395-397.
24. Esposito K., Giugliano F., et al. High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome // *Diabetes Care.* – 2005. – №28 (5). – P.1201-1203.
25. Fejes I., Koloszar S., Szollosi J., et al. Is semen quality affected by male body fat distribution // *Andrologia.* – 2005. – №37 (5). – P.155-159.
26. Fogari R., Preti P., et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2002. – №58 (3). – P.177-180.
27. Fogari R., Zoppi A., et al. Sexual activity and plasma testosterone levels in hypertensive males // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – №15 (3). – P.217-221.
28. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA.* – 2002. – №287(3). – P.356-359.
29. Glass A.R., Swerdloff R.S., Bray G.A., et al. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1977. – №45 (6). – P.1211-1219.
30. Haffner S.M. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – №97 (2A). – P.3A-11A.
31. Haffner S.M., Shaten J., Stern M.P., et al. Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Am. J. Epidemiol.* – 1996. – №143 (9). – P.889-897.
32. Hanafy S., Halawa F.A., Mostafa T., et al. Serum leptin correlates in infertile oligozoospermic males // *Andrologia.* – 2007. – №39 (5). – P.177-180.
33. Handal L.N., Shetty R., Sigman M. The relationship between varicoceles and obesity // *J. Urol.* – 2006. – №176 (5). – P.2138-2140.
34. Jarow J.P., Kirkland J., Koritnik D.R., Cefalu W.T. Effect of obesity and fertility status on sex steroid levels in men // *Urology.* – 1993. – №42 (2). – P.171-174.
35. Johannes C.B., Araujo A.B., et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study // *J. Urol.* – 2000. – №163 (2). – P.460-463.
36. Jung A., Schill W.B. Male infertility. Current life style could be responsible for infertility // *MMW Fortschr. Med.* – 2000. – №142. – P.31.
37. Kaplan S.A., Meehan A.G., Shah A. The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men // *J. Urol.* – 2006. – №176 (4 Pt 1). – P.1524-1527.
38. Kapoor D., Channer K.S. Rosiglitazone increases bioactive testosterone and reduces waist circumference in hypogonadal men with Type 2 diabetes // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* – 2008. – №5 (2). – P.135-137.
39. Kodama H., Yamaguchi R., Fukuda J., et al. Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients // *Fertil. Steril.* – 1997. – №68 (3). – P.519-524.
40. Kort H.I., Massey J.B., et al. Impact of body mass index on sperm quantity and quality // *J. Androl.* – 2006. – №27 (3). – P.450-452.
41. Koshida H., Takeda R., Miyamori I. Lisinopril decreases plasma free testosterone in male hypertensive patients and increases sex hormone binding globulin in female hypertensive patients // *Hypertens. Res.* – 1998. – №21 (4). – P.279-282.
42. Kupelian V., Shabsigh R., Araujo A.B., et al. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study // *J. Urol.* – 2006. – №176 (1). – P.222-226.
43. Laaksonen D.E., Niskanen L., et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – №149 (6). – P.601-608.
44. Magnusdottir E.V., Thorsteinnsson T., et al. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility // *Hum. Reprod.* – 2005. – №20 (1). – P.208-215.
45. Makhshide N. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy // *J. Urol.* – 2005. – №3 (174). – P.827-834.
46. Malik S., Wong N.D., et al. Cardiovascular disease in U.S. patients with metabolic syndrome, diabetes, and elevated C-reactive protein // *Diabetes Care.* – 2005. – №28 (3). – P.690-693.
47. Margetic S., Gazzola C., Pegg G.G., Hill R.A. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – №26. – P.1407-1433.
48. Mokdad A.H., Serdula M.K., Dietz W.H., et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998 // *JAMA.* – 1999. – №282. – P.1519-1522.
49. Mokdad A.H., Ford E.S., et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors // *JAMA.* – 2003. – №289. – P.76-79.
50. Muller M., Grobbee D.E., den Tonkelaar I., Lamberts S.W. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – №90 (5). – P.2618-2623.
51. Nicolosi A., Moreira E.D., et al. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction // *Urology.* – 2003. – №61 (1). – P.201-206.
52. Nielsen M.E., Zderic S., Freedland S.J., Jarow J.P. Insight on pathogenesis of varicoceles: relationship of varicocele and body mass index // *Urology.* – 2006. – №68 (2). – P.392-396.
53. Oh J.Y., Barrett-Connor E., Wedick N.M., Wingard D.L. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study // *Diabetes Care.* – 2002. – №25 (1). – P.55-60.
54. Osuna J.A., Gomez-Perez R., Arata-Bellabarba G., Villaroel V. Relationship between BMI, total testosterone, sex hormone-binding-globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men // *Arch. Androl.* – 2006. – №52(5). – P.355-361.
55. Pasquali R., Casimirri F. Insulin regulates testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations in adult normal weight and obese men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – №80 (2). – P.654-658.
56. Phillips G.B. Relationship between serum sex hormones and the glucose-insulin-lipid defect in men with obesity // *Metabolism.* – 1993. – №42 (1). – P.116-120.
57. Phillips G.B., Jing T.Y., Resnick L.M., et al. Sex hormones and hemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension // *J. Hypertens.* – 1993. – №11 (7). – P.699-702.
58. Pitteloud N., Hardin M., Dwyer A.A., et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – №90 (5). – P.2636-2641.
59. Plymate S.R., Matej L.A., Jones R.E., Friedl K.E. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1988. – №67(3). – P.460-464.
60. Prabakaran S., Kumanov P., Tomova A. Adolescent varicocele: association with somatometric parameters // *Urol. Int.* – 2006. – №77 (2). – P.114-117.
61. Ramirez-Torres M.A., Carrera A., Zambrana M. High incidence of hyperestrogenemia and dyslipidemia in a group of infertile men // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 2000. – №68 (1). – P.224-229.
62. Robeva R., Kirilov G., Tomova A., Kumanov P. Low testosterone levels and unimpaired melatonin secretion in young males with metabolic syndrome // *Andrologia.* – 2006. – №38 (6). – P.216-220.
63. Schlesinger M.H., Wilets I.F., Nagler H.M. Treatment outcome after varicocelectomy. A critical analysis // *Urol. Clin. North Am.* – 1994. – №21 (3). – P.517-529.
64. Seidell J.C., Bjorntorp P., Sjostrom L., et al. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels //

Metabolism. – 1990. – №39 (9). – P.897-901.

65. Sexton W.J., Jarow J.P. Effect of diabetes mellitus upon male reproductive function // Urology. – 1997. – №49 (4). – P.508-513.

66. Shaban S., Seaman E. Treatment of abnormalities of ejaculation // Infertility in the Male. 3rd ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1991. – P.423-438.

67. Shafik A., Olfat S. Lipectomy in the treatment of scrotal lipomatosis // Br. J. Urol. 1981. – №53 (1). – P.55-61.

68. Shafik A., Olfat S. Scrotal lipomatosis // Br. J. Urol. 1981. – №53 (1). – P.50-54.

69. Shalaby M.A., el-Zorba H.Y., Kamel G.M. Effect of alpha-tocopherol and simvastatin on male fertility in hypercholesterolemic rats // Pharmacol. Res. – 2004. – №50 (2). – P.137-142.

70. Sigman M., Jarow J. Male infertility // Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders. – 2002. – P.1475-1531.

71. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O., et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // Diabetes Care. – 2000. – №23 (4). – P.490-494.

72. Strain G.W., Zumoff B. The effect of bariatric surgery on

the abnormalities of the pituitary-gonadal axis in obese men // Surg. Obes. Relat. Dis. – 2006. – №2 (2). – P.75-77.

73. Svartberg J., von Muhlen D., et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso Study // Eur. J. Endocrinol. – 2004. – №150 (1). – P.65-71.

74. Tsai E.C., Matsumoto A.M., Fujimoto W.Y., Boyko E.J. Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat // Diabetes Care. – 2004. – №27 (4). – P.861-868.

75. Twigg J., Fulton N., Gomez E., et al. Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation and effectiveness of antioxidants // Hum. Reprod. – 1998. – №13 (6). – P.1429-1436.

76. Vermeulen A., Kaufman J.M. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – №81 (5). – P.1821-1826.

77. Vignon F., Le Faou A., Montagnon D., et al. Comparative study of semen in diabetic and healthy men // Diabetes Metab. – 1991. – №17. – P.350-354.

Информация об авторах: Бурмистрова Татьяна Алексеевна – врач-уролог, аспирант, 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, дом 51, СГМУ, кафедра факультетской терапии, e-mail: tat1983@inbox.ru;
Зыкова Татьяна Алексеевна – д.м.н., профессор, заведующий курсом.

© ПОЛИКУТИНА О.М., СЛЕПЫНИНА Ю.С., БАЗДЫРЕВ Е.Д., КАРЕТНИКОВА В.Н. – 2012
УДК: 616.1:616.24-008.1

ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ольга Михайловна Поликутина, Юлия Сергеевна Слепынина, Евгений Дмитриевич Баздырев,
Виктория Николаевна Каретникова

(Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, директор – д.м.н., проф. О.Л. Барбараш, лаборатория ультразвуковых и электрофизиологических методов, зав. – к.м.н. О.М. Поликутина)

Резюме. Ухудшение легочной функции ассоциируется с повышенной распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и летальных исходов. Причина такой ассоциации, которая была установлена как среди курящих, так и среди некурящих пациентов, до конца не изучена. Исследованием Framingham показатель форсированной жизненной емкости легких утвержден не только в качестве независимого предиктора развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности у относительно здоровых людей, но и в качестве значимого маркера развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца. Низкие показатели FVC ассоциируются с высоким уровнем маркеров воспаления, повышенной частотой инфарктов миокарда и летальных исходов по сердечно-сосудистым причинам.

Ключевые слова: функция легких, спирометрия, сердечно-сосудистые заболевания.

PULMONARY FUNCTION AND CARDIOVASCULAR DISEASE

O.M. Polikutina, Y. S. Slepynina, E.D. Bazdyrev, V.N. Karetnikova
(Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences)

Summary. The decrease in pulmonary function is associated with high cardiovascular morbidity and mortality. The reason for such association, which is relevant both for smokers and non-smokers, remains unclear. The Framingham study demonstrated that forced vital lung capacity was not only an independent predictor of cardiovascular events and mortality in relatively healthy people but also a significant marker of chronic heart failure in ischemic heart disease patients. Low FVC is associated with a high level of inflammation markers, higher incidence of myocardial infarctions and cardiovascular deaths.

Key words: pulmonary function, spirometry, cardiovascular diseases.

Проведенные в ряде стран клинические исследования с участием десятков тысяч пациентов убедительно доказывают, что одним из значимых факторов здоровья и долголетия является то, насколько хорошо человек дышит.

Способность надуть шарик, по-видимому, представляет собой один из лучших показателей общего состояния здоровья человека. Форсированная жизненная емкость легких (FVC) измеряет способность человека делать глубокий вдох и с силой выдыхать в спирометр. По данным Фрамингемского и ряда других исследований, FVC является показателем общей «жизнеспособности» пациента [41].

Еще в 1846 г. John Hutchinson показал, что функция легких является одним из важных показателей продолжительности жизни [27]. J. Hutchinson изобрел спирометр и первый предложил термин «жизненная емкость легких», что значит «способность к жизни». Он же установил, что жизненная емкость легких прямо пропорциональна росту человека и обратно пропорциональна возрасту. В своей первой статье «On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer», опубликованной в 1846 году, J. Hutchinson сообщил об исследовании 2130 человек, включая умерших больных, и признал, что снижение