

А.В. Сафроненко ¹, Л.В. Сутурина ¹, О.А. Громова ², В.П. Ильин ¹

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У МУЖЧИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ИЗ БЕСПЛОДНЫХ СУПРУЖЕСКИХ ПАР

¹ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (Иркутск)

² Институт микроэлементов ЮНЕСКО (Москва)

Мужское бесплодие встречается очень часто и плохо поддается медикаментозной коррекции. Обследовано 30 мужчин с нарушениями репродуктивной функции (средний возраст: $30 \pm 4,58$ лет) и 30 фертильных мужчин (средний возраст: $28 \pm 4,27$ лет). Осуществлено количественное определение микро- и макроэлементов в лобковых волосах методом масс-спектрометрии. В результате проведенного исследования выявлены взаимосвязи микроэлементного и гормонального статуса у мужчин репродуктивного возраста из бесплодных супружеских пар.

Ключевые слова: мужское бесплодие, микроэлементы, гормоны, корреляция

THE PECULIARITIES OF MICROELEMENTAL AND HORMONAL STATUS IN MEN OF REPRODUCTIVE AGE FROM STERILE MARRIED COUPLES

A.V. Safronenko ¹, L.V. Suturina ¹, O.A. Gromova ², V.P. Iljin ¹

¹ East Siberian Scientific Center SB RAMS, Irkutsk

² Institute of Microelements of UNESCO, Moscow

Male sterility is widely spread and is poorly treated with medicaments. 30 men with disturbance of reproductive function (average age: $30 \pm 4,58$ years) and 30 fertile men (average age: $28 \pm 4,27$ years) were examined. There the quantitative definition of micro- and macroelements in pubic hair by the method of mass-spectrometry has been carried out. As a result of the investigation the correlation of microelemental and hormonal status in men of reproductive age from the sterile married couples has been revealed.

Key words: male sterility, microelements, hormones, correlation

Одной из актуальных и широко обсуждаемых проблем андрологии следует признать состояние репродуктивного здоровья мужчин. Это обусловлено постоянно меняющимся процессом адаптации организма человека к действующим на него экзо- и эндогенным факторам. За последнее время в литературе появился ряд сообщений, свидетельствующих о проведении исследований репродуктивного здоровья населения в связи со сложной демографической ситуацией в России. Нарушение фертильности у мужчин оказывается причиной бесплодного брака в 40–50 % наблюдений. Эта проблема с каждым годом приобретает все более острый характер, поскольку в настоящее время до 15 % браков являются бесплодными, а по некоторым данным из пяти супружеских пар — одна [1, 3, 5].

В настоящее время отмечается рост числа исследований по выявлению роли различных микроэлементов в генезе бесплодия у мужчин [2, 4]. Интерес к изучению биоэлементного статуса при различных нарушениях репродуктивного здоровья в Восточной Сибири определяется, с одной стороны, природными геохимическими особенностями — например, существованием йоддефицита, которые существенно влияют на состояние эндокринной системы. В то же время в регионе известны и некоторые природные аномалии с избыточным содержанием ряда элементов, которые могут оказывать воздействие на состояние репродуктивной системы и орга-

низма в целом. Все вышесказанное приводит к необходимости оценки взаимосвязей нарушений репродуктивной функции у мужчин в зависимости от состояний микроэлементного (МЭС) и гормонального статуса.

Целью настоящего исследования явилось выявление особенностей микро- и макроэлементов в лобковых волосах и гормонального фона у мужчин репродуктивного возраста из бесплодных супружеских пар.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего обследовано 60 мужчин в возрасте от 21 до 42 лет, 30 — из бесплодных супружеских пар с нарушением фертильности и 30 — из группы контроля с сохранной фертильной функцией. Изучение гормонального фона проводилось с использованием тест системы «ДИАС» (Россия) на радиоиммунном анализаторе «Иммунотест» (Россия) и тест системы «Алко-био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе «Cobos ELL». Изучение микроэлементного статуса выполнено сотрудниками Независимого Экспертно-Аналитического Совета по разработке и внедрению современных методов исследования и анализа на базе кафедры неорганической и аналитической химии МСХА им. К.А. Тимирязева и кафедры клинической и лабораторной диагностики РГМУ. Проведено количественное определение микро- и макроэлементов в лобковых волосах мужчин методами атомно-абсорбционной спектрометрии

с атомизацией в пламени и масс-спектрометрии с ионизацией в индукционно связанной плазме.

Исследование соответствовало этическим стандартам комитетов по биомедицинской этике, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией с поправками от 2000 г. и «Правилами клинической практики в РФ» от 1993 г.

Статистический анализ проводили с помощью современных вычислительных процедур и методов. Использованы различные методы параметрической и непараметрической статистики. Многофакторный дискриминантный анализ позволил выявить наиболее информативные показатели и оценки их эффективности для классификации наблюдений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе был проведен ретроспективный анализ спермограмм 320 мужчин репродуктивного возраста из бесплодных супружеских пар: у 51 % мужчин выявлена нормоспермия, у 19 % — астенозооспермия, у 14 % — олигозооспермия, у 11 % — тератозооспермия и у 5 % — аспермия.

Далее была сформирована основная группа пациентов, которая составила 30 человек. В нее вошли мужчины фертильного возраста из бесплодных супружеских пар с установленной патоспермией. Обязательным условием включения в основную группу явилось наличие достоверных отклонений показателей эякулята от стандартов ВОЗ (1999). Критериями исключения были — наличие факта беременности у партнерши в анамнезе и тяжелая соматическая патология.

Параллельно была сформирована группа контроля численностью 30 человек, в нее вошли муж-

чины с реализованной репродуктивной функцией и, нормальными показателями спермограммы, подобранные по принципу «копия — пара». Критериями исключения из группы контроля были: ожирение, тяжелая соматическая патология, достоверные отклонения показателей эякулята от стандартов ВОЗ. Незначительное снижение количества сперматозоидов в 1 мл спермы, наблюдаемое у 3,3 % фертильных мужчин не было критерием для исключения из группы. Основным группообразующим признаком явились данные спермограммы.

Наибольшая доля нарушений показателей спермограммы в основной группе приходится на снижение количества сперматозоидов (олигозооспермия) в 1 мл (< 20 млн.) — 43,3 % случаев. При оценке подвижности сперматозоидов по критерию ВОЗ ($a + b > 50$ %) выявлено, что у 40 % мужчин из основной группы выявлено снижение подвижности сперматозоидов (астенозооспермия). У 6,7 % мужчин с нарушенной фертильностью выявлено повышенное количество сперматозоидов с нарушенной морфологией (тератозооспермия), в дальнейшем в связи с малой репрезентативностью выборки мужчины с тератозооспермией были исключены из сравнительного анализа.

При сравнительной оценке гормональных показателей гипофизарно-тестикулярной, гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-надпочечниковой систем у фертильных мужчин и пациентов с патоспермией и в подгруппах мужчин с олигоспермией и астеноспермией были получены следующие данные.

Уровень гонадотропных гормонов гипофиза и пролактина в группах обследуемых мужчин находились в пределах физиологической нормы.

Таблица 1

Характеристика гормональных показателей у мужчин контрольной группы и пациентов с патоспермией ($M \pm m$)

Показатель	Группа контроля ($n = 30$), $p < 0,05$	Бесплодие		
		Основная группа мужчин с патоспермией ($n = 30$), $p < 0,05$	Группа мужчин с олигоспермией ($n = 13$), $p < 0,05$	Группа мужчин с астеноспермией ($n = 30$), $p < 0,05$
Пролактин, мЕд/мл	$275,7 \pm 22,8$	$389,3 \pm 60,4^*$	$281,3 \pm 30,5^{***}$	$439,2 \pm 87,6^{***}$
ФСГ, мЕд/мл	$2,0 \pm 0,29$	$5,4 \pm 0,67^{*, **, ***}$	$6,6 \pm 1,4^{***}$	$5,9 \pm 1,04^{***}$
ЛГ, мЕд/мл	$4,1 \pm 0,48$	$3,2 \pm 0,45$	$3,3 \pm 0,8$	$3,5 \pm 0,49$
Тестостерон, пМ/л	$17,6 \pm 0,91$	$20,2 \pm 1,5^*$	$19,6 \pm 2,6$	$22,5 \pm 2,3$
ТТГ, мЕд/мл	$2,0 \pm 0,18$	$2,0 \pm 0,15$	$2,0 \pm 0,2$	$1,97 \pm 0,26^{***}$
ТЗ, нМ/л	$1,7 \pm 0,07$	$2,5 \pm 0,12^{*, **}$	$2,3 \pm 0,2^{***}$	$2,5 \pm 0,12^{***}$
св. ТЗ, пМ/л	$4,9 \pm 0,12$	$3,6 \pm 0,12^{*, **, ***}$	$3,8 \pm 0,19^{***}$	$3,4 \pm 0,9^{***}$
Т4, нМ/л	$99,7 \pm 4,7$	$134,7 \pm 4,9^{*, **, ***}$	$129,7 \pm 9,6^{***}$	$142,3 \pm 8,2^{***}$
св. Т4, пМ/л	$15,2 \pm 0,5$	$15,2 \pm 0,6$	$14,8 \pm 1,05$	$15,2 \pm 0,9$
ДГЭАС, мкмоль/л	$6,3 \pm 0,9$	$5,97 \pm 0,46^*$	$6,3 \pm 0,8$	$5,9 \pm 0,9^{***}$
Кортизол, нМ/л	$494,8 \pm 24,1$	$442,17 \pm 21,7$	$436,2 \pm 30,2$	$470,9 \pm 0,9$
17-ОН-ПГ, нмоль/л	$4,0 \pm 0,2$	$3,84 \pm 0,41$	$3,8 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,7$

Примечание: * — статистически значимые различия дисперсий по F-критерию Фишера на уровне $\alpha = 0,05$; ** — статистически значимые различия средних величин по T-критерию Стьюдента на уровне $\alpha = 0,05$; *** — статистически значимые различия по трем ранговым критериям: Wald–Wolfowitz, Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни, уровень значимости ($p < 0,05$).

При оценке уровня пролактина в группе мужчин как с олигоспермией, так и с астеноспермией отмечена относительная активация пролактинергической системы в сравнении с группой контроля более широкий диапазон значений оказался в группе мужчин с патоспермией. Несмотря на то, что уровень пролактина у мужчин с патоспермией имеет меньшее диагностическое значение, чем у женщин, этот показатель в комплексе с другими может свидетельствовать о возможности нарушения репродуктивной функции на уровне гипоталамо-гипофизарной системы. Уровень ФСГ был относительно повышен (в пределах референтных значений) как в группе мужчин с олигоспермией, так и при астеноспермии по сравнению с группой контроля, с более широким диапазоном значений в группе мужчин с патоспермией (табл. 1).

При сравнении уровней тестостерона были получены достоверные различия, с более широким диапазоном значений тестостерона у мужчин с патоспермией, при этом концентрации тестостерона не выходили за пределы референтных значений.

При анализе стероидопroduцирующей функции надпочечников отмечено существен-

ное уменьшение диапазона значений ДГЭАС в сыворотке крови у мужчин с патоспермией и отмечено снижение уровня ДГЭАС в группе мужчин с астеноспермией по сравнению с контрольной группы.

Анализ средней концентрации ТЗ свидетельствует о более высоком (в пределах референтных значений) его уровне, с более широким диапазоном его значений у пациентов с патоспермией. В то же время выявлено снижение уровня свободной фракции ТЗ у пациентов с патоспермией по сравнению с группой контроля как в группе мужчин с олигоспермией, так и при астеноспермии.

Анализ концентрации Т4 у мужчин основной и контрольной групп показал, что средняя концентрация Т4 у пациентов с патоспермией превышает ее уровень в группе контроля.

Нами был проведен сравнительный анализ элементного состава у мужчин с патоспермией и группе контроля в лобковых волосах.

Как следует из полученных результатов, определен более низкий уровень йода и селена в лобковых волосах у мужчин с патоспермией по сравнению с обследуемыми фертильными мужчинами (табл. 2).

Таблица 2
Содержание эссенциальных элементов в лобковых волосах у мужчин с патоспермией и в группе контроля ($M \pm m$)

Эссенциальные элементы	Субстрат (мг/кг)	Группа контроля ($n = 30$), $p < 0,05$	Группа мужчин с патоспермией, ($n = 30$), $p < 0,05$
Fe	лобковые волосы	$18,78 \pm 0,79$	$17,49 \pm 0,95$
I	лобковые волосы	$13,09 \pm 6,77$	$2,08 \pm 0,19^{*, **, ***}$
Cu	лобковые волосы	$17,3 \pm 0,92$	$18,93 \pm 0,75$
Zn	лобковые волосы	$161,7 \pm 8,6$	$150,19 \pm 9,38$
Co	лобковые волосы	$0,0 \pm 0,0033$	$0,014 \pm 0,0018$
Cr	лобковые волосы	$0,55 \pm 0,057$	$0,53 \pm 0,0409$
Mo	лобковые волосы	$0,03 \pm 0,0142$	$0,016 \pm 0,001$
Se	лобковые волосы	$0,67 \pm 0,047$	$0,489 \pm 0,031^{*, **, ***}$
Mn	лобковые волосы	$0,67 \pm 0,047$	$0,489 \pm 0,031$

Примечание: * – статистически значимые различия по ранговому критерию Wald-Wolfowitz; ** – статистически значимые различия по ранговому критерию Колмогорова-Смирнова; *** – статистически значимые различия по ранговому критерию Манна-Уитни.

Таблица 3
Содержание условно-эссенциальных элементов в лобковых волосах у мужчин с патоспермией и в группе контроля ($M \pm m$)

Условно-эссенциальные элементы	Субстрат (мг/кг)	Группа контроля ($n = 30$), $p < 0,05$	Группа мужчин с патоспермией, ($n = 30$), $p < 0,05$
As	лобковые волосы	$0,01 \pm 0,0011$	$0,003 \pm 0,0007^{*, **, ***}$
B	лобковые волосы	$8,85 \pm 0,52$	$4,97 \pm 0,6008^{*, **, ***}$
Br	лобковые волосы	$2,63 \pm 0,25$	$3,88 \pm 0,56$
Li	лобковые волосы	$0,02 \pm 0,001$	$0,015 \pm 0,0007^{*, **, ***}$
Ni	лобковые волосы	$0,01 \pm 0,001$	$0,013 \pm 0,0012$
V	лобковые волосы	$0,01 \pm 0,0009$	$0,012 \pm 0,001$

Примечание: * – статистически значимые различия по ранговому критерию Wald-Wolfowitz; ** – статистически значимые различия по ранговому критерию Колмогорова-Смирнова; *** – статистически значимые различия по ранговому критерию Манна-Уитни.

Таблица 4

Содержание токсичных элементов в лобковых волосах мужчин с патоспермией и в группе контроля ($M \pm m$)

Токсичные элементы	Субстрат (мг/кг)	Группа контроля ($n = 30$), $p < 0,05$	Группа мужчин с патоспермией ($n = 30$), $p < 0,05$
Al	лобковые волосы	$19,9 \pm 1,4$	$19,9 \pm 0,84$
Cd	лобковые волосы	$0,004 \pm 0,0009$	$0,001 \pm 0,0005^*, **, ***$
Pb	лобковые волосы	$1,63 \pm 0,05$	$1,23 \pm 0,054^*, **, ***$
Hg	лобковые волосы	$0,003 \pm 0,0007$	$0,003 \pm 0,0019$
Be	лобковые волосы	$0,0008 \pm 0,00004$	$0,00002 \pm 0,000002$
Ba	лобковые волосы	$2,48 \pm 0,3$	$3,44 \pm 0,47^{**}$
Tl	лобковые волосы	$0,002 \pm 0,0006$	$0,001 \pm 0,0006^{**}, ***$

Примечание: * – статистически значимые различия по ранговому критерию Wald–Wolfowitz; ** – статистически значимые различия по ранговому критерию Колмогорова–Смирнова; *** – статистически значимые различия по ранговому критерию Манна–Уитни.

Содержание условно-эссенциальных элементов в лобковых волосах у мужчин с патоспермией и в группе контроля представлены в таблице 3.

При исследовании условно-эссенциальных элементов (табл. 3) определено снижение уровня мышьяка, бора и лития в лобковых волосах у мужчин с патоспермией по сравнению с группой контроля.

Содержание токсичных элементов в лобковых волосах у мужчин с патоспермией и в группе контроля представлены в таблице 4.

При анализе содержания токсичных элементов, выявлено снижение уровня кадмия, свинца и талия, и повышение уровня бария в лобковых волосах у мужчин с патоспермией по сравнению с группой контроля (табл. 4).

Для анализа внутри- и межсистемных отношений в группе здоровых мужчин и пациентов с патоспермией был проведен корреляционный анализ. Проведенные исследования показали, что в группе пациентов с патоспермией межсистемные взаимосвязи претерпевают значительные изменения. В группе бесплодных мужчин отмечены отрицательные корреляционные взаимосвязи между показателями гормонально-метаболических систем и микроэлементами: Si (лоб. волосы) – T4 ($r = -0,66$, $p < 0,027$), Si (лоб. волосы) – 17-ОН-ПГ ($r = -0,7$, $p < 0,015$), Be (лоб. волосы) – ЛГ ($r = -0,78$, $p < 0,026$), и положительные корреляционные взаимосвязи: Mo (лоб. волосы) – ПРЛ ($r = 0,78$, $p < 0,02$), Br (лоб. волосы) – ДГА ($r = 0,6$, $p < 0,015$), Be (лоб. волосы) – ФСГ ($r = 0,97$, $p < 0,014$), Pb (лоб. волосы) – Дв. св ($r = 0,59$, $p < 0,013$).

Таким образом, в группе пациентов с патоспермией отсутствуют межсистемные взаимосвязи между показателями гормонально-метаболической системы и микроэлементного статуса, характерные для группы контроля и возникают дополнительные корреляционные связи, свидетельствующие о переходе функционирования этих систем на иной уровень.

Применение дискриминантного анализа позволило выявить наиболее информативные показатели у мужчин с патоспермией – ими

оказались показатели гормональной системы и элементного статуса: свободные T3 и T4, ФСГ, Mg, Rb, Mn, Cr, Zn.

Уравнения канонической величины для гормональной системы и элементного статуса имеют следующий вид:

$$K1 = -1,4 + 1,049 \times \text{св. T3} - 0,023 \times T4 - 0,152 \times \text{ФСГ}.$$

$$K2 = 5,58 - 0,105 \times \text{Mg} - 19,65 \times \text{Pb} + 2,77 \times \text{Mn} - 116,32 \times \text{As} - 2,69 \times \text{Cr} - 0,008 \times \text{Zn}.$$

Точность правильной классификации мужчин по статусу фертильности с использованием данных уравнений составила соответственно 93,0 и 97,0 %

ВЫВОДЫ

1. Основными отличиями состояния нейро-эндокринной системы у обследованных мужчин с олиго- и астенозооспермией являются: активация пролактинергической функции гипофиза и относительное повышение фолликулостимулирующего гормона, а также снижение дигидроэпиандростерона и свободного трийодтиронина.

2. Элементный состав лобковых волос пациентов с патоспермией характеризуется значимым снижением содержания I, Se, As, B и Li и повышением содержания Ba в сравнении с фертильными мужчинами.

3. Проведенные исследования выявили особенности взаимодействий и изменений функциональных связей микроэлементного и гормонального статуса у мужчин репродуктивного возраста, которые необходимо учитывать при лечении и профилактике мужского бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лещенко Я.А. Демографические процессы и динамика общественного здоровья в Иркутской области в 90-е годы // Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2000. – № 3. – С. 18–22.
2. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. – М.: АЛЕВ-В, 2003. – 670 с.

3. Репродуктивная эндокринология / под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе : пер. с англ. — М. : Медицина. — 1998. — 704 с.

4. Скальный А.В. Микроэлементозы человека: диагностика и лечение. — М. : КМК, 1999. — 96 с.

5. Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология. — СПб. : Медиа Пресс, 1999. — 372—374 с.

Сведения об авторах

Сафроненко Александр Викторович — к.м.н., м.н.с. лаборатории гинекологической эндокринологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 29-22-07; e-mail: zayatsrulez@mail.ru)

Сутурина Лариса Викторовна — д.м.н., профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН

Громова Ольга Алексеевна — д.м.н., профессор, Институт микроэлементов ЮНЕСКО

Ильин Владимир Петрович — д.б.н., профессор, заведующий лабораторией математического анализа и моделирования Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН