

С.И. ГАМИДОВ,
В.В. ИРЕМАШВИЛИ,
Р.А. ТХАГОПСОВА

РГМУ им. Н.И. Пирогова,
Москва

Терапия нарушения фертильности у мужчин: перспективные результаты европейских исследований

Существующие сегодня масштабы проблемы мужского бесплодия не могут не вызывать беспокойства. Согласно существующим оценкам не менее 6% мужчин имеют нарушения сперматогенеза, приводящие к неспособности зачать ребенка на фоне регулярной половой жизни в течение 12 месяцев (1).

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

Следует отметить, что косвенным свидетельством наблюдаемого постепенного ухудшения показателей сперматогенеза является изменение нормальных показателей спермограммы в сторону уменьшения. В частности, если еще в 40-е гг. прошлого века нормальной считали концентрацию сперматозоидов более $60 \times 10^6/\text{мл}$, то в настоящее

время в качестве нижней границы нормы рассматривают показатель $20 \times 10^6/\text{мл}$ (2).

Данный вопрос был изучен в работе E. Carlsen и соавт., проанализировавших большое количество спермограмм, полученных в период с 1938 по 1990 гг. Авторы обнаружили значительное снижение средней концентрации сперматозоидов с $113 \times 10^6/\text{мл}$ в 1940 г. до $66 \times 10^6/\text{мл}$ в 1990 г. (3). Эти данные были подтверждены и в других исследованиях (4).

Причины данного явления окончательно не установлены. Следует отметить, что значительных изменений в распространенности заболеваний с доказанным отрицательным влиянием на фертильность не отмечается. Это позволяет предполагать, что ухудшение сперматогенеза происходит в результате изменения комплекса таких факторов, как экология, образ жизни и характер питания.

Хорошо известно, что сперматогенез является сложным и чрезвычайно энергоемким процессом,

крайне чувствительным к нарушениям баланса многих веществ, включая различные витамины, кофакторы ферментов, а также микроэлементы.

Существует довольно много данных, подтверждающих, что именно недостаток витаминов и микроэлементов и/или нарушения их обмена, являющиеся следствием изменений экологии среды обитания современного человека, характера его питания и образа жизни, в значительной степени ответственны за ухудшение показателей спермограммы и фертильности в последние годы (4). Именно значение витаминов и микроэлементов в развитии мужского бесплодия, а также в лечении этого заболевания будет темой нашей статьи.

К настоящему времени установлен ряд факторов внешней среды, способных оказывать негативное действие на сперматогенез, приводя к развитию бесплодия.

Так, имеются данные, указывающие на возможность подавления сперматогенеза экзогенными эстрогенами, содержащимися в частности в мясе животных, выращенных с применением соответствующих пищевых добавок. Кроме того, эстрогенной активностью обладают многие токсические вещества, включая пестициды и ДДТ (5).

Большое значение для нормального сперматогенеза имеет достаточное содержание в пищевом рационе ненасыщенных жирных кислот, необходимых для синтеза клеточной стенки сперматозоидов. Их недостаток может снижать каче-

В последние годы средние показатели сперматогенеза прогрессивно снижаются, что может быть связано с дефицитом витаминов и микроэлементов в рационе питания современных мужчин. Перспективным методом применения витаминов и микроэлементов в лечении мужского бесплодия считается использование комбинированных препаратов. Примером подобного подхода является Селцинк Плюс, содержащий, наряду с такими микроэлементами, как селен и цинк, важнейшие витамины, обладающие антиоксидантным действием.

ственные характеристики сперматогенеза.

Доказано негативное действие на сперматогенез тяжелых металлов, включая кадмий, ртуть, свинец и молибден. Некоторые авторы рекомендуют включать анализ волос на содержание тяжелых металлов в комплекс обследования мужчин с идиопатической формой бесплодия (6).

Среди факторов риска мужского бесплодия, связанных с образом жизни, наибольшее значение имеют курение и ожирение. При ожирении усиливается ароматизация тестостерона до эстрогенов, угнетающих синтез фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, имеющих ключевое значение для функции яичек. Механизм негативного действия курения на фертильность не вполне ясен, однако предполагается, что он может определяться как содержанием в табачном дыме тяжелых металлов, в том числе кадмия, так и действием никотина на гормональную регуляцию сперматогенеза (7). Кроме того, курение ведет к увеличению содержания в мужском организме (в яичках, в частности), свободнорадикальных или активных форм кислорода (АФК). Накопление этих молекул приводит к развитию окислительного стресса, наносящего значительный урон сперматогенезу и являющегося одним из ведущих патогенетических факторов развития бесплодия (8).

Действие АФК особенно опасно именно для клеток сперматогенеза, так как их антиоксидантная система развита относительно слабо и является уязвимой. В результате окислительного стресса происходит разрушение различных клеточных элементов, включая ДНК и клеточную мембрану сперматозоидов. Это, в свою очередь, ведет к снижению подвижности половых клеток, уменьшению количества их морфологически нормальных форм и в конечном итоге к развитию бесплодия (8).

Таким образом, состояние антиоксидантной системы имеет ключевое значение для сохранения и восстановления мужской фертильности. Принято выделять два типа антиоксидантов: предотвращающие возникновение АФК и нейтрализующие АФК.

К числу антиоксидантов, предотвращающих возникновение АФК, в первую очередь, относят белки-хелаторы, такие, как трансферрин, лактоферрин и церулоплазмин. Эти молекулы связывают различные металлы, прежде всего, железо, блокируя их способность катализировать реакции синтеза АФК. В экспериментальных исследованиях показано, что добавление к эякуляту таких хелатирующих агентов, как пеницилламин, приводит к повышению количества подвижных сперматозоидов (9). Клиническое значение указанных эффектов не изучено.

Среди антиоксидантов, нейтрализующих АФК, выделяют ферменты и мелкие молекулы. Микроэлементы и витамины являются ключевыми представителями обеих групп.

Наиболее активным антиоксидантом, нейтрализующим АФК, является глутатионпероксидаза. Фермент включается в себя селен, кроме того, его активность зависит от витамина Е (8). Глутатионпероксидаза в значительном количестве содержится в среднем сегменте спер-

СЕЛЦИНК® ПЛЮС

АНТИОКСИДАНТНЫЙ КОМПЛЕКС

СЕЛЕН – 50 мкг; ЦИНК – 7,2 мг;

В-КАРОТИН – 4,8 мг;

ВИТАМИНЫ: Е – 31,5 мг; С – 180 мг

Создан с учетом синергизма компонентов



Драгоценность для мужского здоровья



1 таблетка в сутки

N 77.99.23.3.X.12093.11.06 от 14.11.2006
Биологически активная добавка

20 ЛЕТ

PRO.MED.CS
Praha a. s.

ПРО. МЕД. ЦС Прага а.о. (Чешская Республика)
Представительство в Москве:
тел./факс: (495) 679-0703, 679-5605
e-mail: promedcs@sonet.ru

матозоидов и является крайне важной для сохранения нормального строения и функции последних. Селен также входит в состав более чем 20 других ферментов, объединяемых под названием селенопротеины. Селен замещает серу в составе аминокислот цистеина и метионина. Функции многих из этих ферментов связаны с антиоксидантной системой организма (8).

Эффективность глутатиона в отношении сперматогенеза была оценена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 20 мужчин, страдавших бесплодием и получавших глутатион по 600 мг в день в форме внутримышечных инъекций или плацебо. Авторами отмечено статистически достоверное улучшение подвижности сперматозоидов в группе, получавшей глутатион (10).

В работе, проведенной R. Scott и соавт., сравнивали действие на сперматогенез трех схем лечения – плацебо, селена и селена в сочетании с витаминами А, С и Е, назначавшихся в течение 3 месяцев. По окончании периода лечения в обеих группах, получавших селен, было отмечено достоверное улучшение подвижности сперматозоидов (11).

В настоящее время селен также активно изучают в качестве веще-

ства, способного предотвращать развитие различных опухолей, включая рак простаты, легких, толстой кишки и желудка. Первые результаты этих исследований являются весьма многообещающими (12).

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

Содержание витамина С в семенной жидкости мужчин, страдающих бесплодием, значительно ниже такового у здоровых (8). В исследовании, проведенном C.G. Fraga и соавт., было показано, что резкое сокращение потребления витамина С здоровыми мужчинами приводит к значительному снижению подвижности сперматозоидов (13). Прием витамина С позволяет улучшить показатели спермограммы. Так, по данным сравнительного исследования, участники которого страдали идиопатическим бесплодием и получали плацебо или витамин С в дозах 200 и 1000 мг в день, именно в двух последних группах было отмечено значительное увеличение как общего числа, так и подвижности сперматозоидов (14).

Витамин Е (α -токоферол) является одним из наиболее хорошо известных антиоксидантов. Он содержится преимущественно в мембранах

клеток и предотвращает их повреждение, нейтрализуя пероксид водорода и другие АФК (8). В одной из работ было продемонстрировано, что прием витамина Е снижает тяжесть окислительного стресса в ткани яичек и повышает подвижность сперматозоидов (15). В другом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что прием витамина Е не только улучшает подвижность сперматозоидов, но и положительно влияет на их способность проникать в яйцеклетку *in vitro* (16). Впрочем, некоторые плацебо-контролируемые исследования не подтвердили положительного действия витамина Е на сперматогенез, однако эти работы имели методологические недостатки, затрудняющие трактовку полученных результатов (17). Интересное исследование провели D. Vesina и соавт., лечившие пациентов с мужским бесплодием сочетанием витамина Е и селена в течение 6 месяцев (18). По окончании терапии авторы отметили достоверное по сравнению с группой плацебо улучшение подвижности сперматозоидов, а также повышение числа их нормальных форм.

Витамин А и структурно близкие к нему каротиноиды также являются важными элементами антиоксидантной системы, защищающими клеточные мембраны от окисления. Проведенные исследования выявили положительную корреляцию между уровнями витамина А в семенной жидкости и подвижностью сперматозоидов (19), а также между уровнем потребления с пищей каротиноидов и концентрацией сперматозоидов (20). Возможности применения этих веществ в лечении мужского бесплодия не изучены.

Еще одним микроэлементом, роли которого в развитии и функционировании мужской половой системы в течение длительного времени приковано пристальное внимание исследователей, является цинк. Он играет важную роль в нормальном развитии яичек, а также в сперматогенезе и, возможно, гормональной регуляции функции

Следует отметить, что значительных изменений в распространенности заболеваний с доказанным отрицательным влиянием на фертильность не отмечается. Это позволяет предполагать, что ухудшение сперматогенеза происходит в результате изменения комплекса таких факторов, как экология, образ жизни и характер питания. Хорошо известно, что сперматогенез является сложным и чрезвычайно энергозатратным процессом, крайне чувствительным к нарушениям баланса многих веществ, включая различные витамины, кофакторы ферментов, а также микроэлементы. Существует довольно много данных, подтверждающих, что именно недостаток витаминов и микроэлементов и/или нарушения их обмена, являющиеся следствием изменений экологии среды обитания современного человека, характера его питания и образа жизни, в значительной степени ответственны за ухудшение показателей спермограммы и фертильности в последние годы.

мужской половой системы (21).

Цинк является кофактором более чем 80 ферментов и имеет большое значение для устойчивости таких макромолекул, как РНК и ДНК, а также для синтеза белка, деления клеток и стабильности клеточных мембран (21, 22). Кроме того, цинк входит в состав супероксиддисмутазы, одного из ключевых антиоксидантных ферментов.

Концентрация цинка в мужской половой системе значительно превышает таковую в других органах и тканях. Цинк преимущественно секретируется предстательной железой, он также в существенном количестве содержится в созревающих сперматозоидах, где его концентрация коррелирует с уровнем потреблением кислорода и стабильностью ядерного хроматина (23).

По данным экспериментальных и клинических исследований, недостаточное потребление цинка приводит к гипогонадизму и нарушениям сперматогенеза. Так, в исследовании А.А. Abbasi и соавт. (24) 5 здоровых мужчин ограничили прием цинка в течение 24-40 недель. У четверых при этом было отмечено значительное снижение концентрации сперматозоидов, которое было устранено на фоне восстановления нормального потребления цинка. В нескольких работах показано снижение концентрации цинка в эякуляте пациентов с нарушениями сперматогенеза по сравнению со здоровыми мужчинами (21).

Благоприятное действие цинка на сперматогенез было продемонстрировано в ряде клинических исследований. В одной из подобных работ прием цинка больными идиопатическим мужским бесплодием в течение 45-50 дней привел к значительному увеличению концентрации сперматозоидов, а также к повышению уровня тестостерона крови (25). Ряд других работ показал, что прием цинка мужчинами с астено- и/или олигозооспермией приводит к улучшению большинства показателей спермограммы, включая концен-

трацию сперматозоидов, их подвижность и число морфологически нормальных форм (21, 22). Следует отметить, что все эти исследования были неконтролируемыми и включали относительно небольшое количество пациентов, что не позволяет в настоящее время делать однозначных выводов о показаниях к применению цинка у больных бесплодием.

По нашему мнению, применение антиоксидантов в лечении мужского бесплодия является совершенно оправданным. Тот факт, что эффективность многих антиоксидантов была подтверждена не во всех работах, может указывать на то, что их эффекты оказались недостаточно сильными для того, чтобы быть выявленными в рамках этих исследований. Мы полагаем, и это подтверждается ежедневным клиническим опытом, что наиболее эффективными являются схемы лечения, в которых используются комбинации различных антиоксидантных препаратов. Подобный подход позволяет достичь максимального антиоксидантного эффекта. В этой связи мы считаем уместным отдельно остановиться на препарате Селцинк Плюс, который наряду с наиболее важными для сперматогенеза антиоксидантами (селен, β -каротин, витамины Е и С) содержит цинк, значение которого для сперматогенеза не вызывает сомнения.

Сочетание целого ряда важных веществ в одном препарате делает его удобным для применения. Основным показанием для назначения Селцинк Плюс является дефицит входящих в его состав витаминов и микроэлементов. Представленные выше данные однозначно свидетельствуют о том, что мужское бесплодие относится к числу подобных состояний и может рассматриваться в качестве одного

из наиболее важных показаний к применению препарата Селцинк Плюс.

Как уже отмечалось ранее, сперматогенез является энергоемким процессом. Данный факт стал предпосылкой для изучения возможностей применения в лечении мужского бесплодия веществ, играющих важную роль в биохимических

Препарат Селцинк Плюс наряду с наиболее важными для сперматогенеза антиоксидантами (селен, β -каротин, витамины Е и С) содержит цинк, значение которого для сперматогенеза не вызывает сомнения. Сочетание целого ряда важных веществ в одном препарате делает его удобным для применения. Основным показанием для назначения Селцинк Плюс является дефицит входящих в его состав витаминов и микроэлементов, мужское бесплодие относится к числу подобных состояний и может рассматриваться в качестве одного из наиболее важных показаний к применению препарата Селцинк Плюс.

процессах, связанных с синтезом и переносом энергии, в частности карнитина и коэнзима Q10.

Основной функцией карнитина в сперматогенезе является обеспечение энергией зрелых сперматозоидов, начиная с момента их попадания в придаток яичка (26). Снижение уровня карнитина сопровождается подавлением подвижности сперматозоидов.

В одном из исследований, включавших 124 мужчины с бесплодием, была выявлена достоверная прямая корреляция между уровнем L-карнитина в семенной жидкости и концентрацией, а также подвижностью сперматозоидов (27).

Действие карнитина на сперматогенез в клинических условиях было изучено в рамках многоцентрового исследования, включавшего 100 пациентов. Мужчины получали L-карнитин в дозе 3 г/сут в течение 4 месяцев. Результаты исследования подтвердили положительное

действие карнитина на подвижность сперматозоидов. Среднее количество подвижных сперматозоидов у участников исследования выросло с 26,9% до 37,7%. Кроме того, прием карнитина привел к увеличению концентрации сперматозоидов в эякуляте (28).

Коэнзим Q10 в сперматозоидах находится преимущественно в матрице митохондрий, где играет важную роль в энергетическом обмене. Он также обладает антиоксидантными свойствами, предотвращая окисление клеточных мембран. Добавление коэнзима Q10 *in vitro* к эякуляту мужчин, страдавших бесплодием и астенозооспермией, значительно повышало подвижность сперматозоидов. В клинических условиях также показана способность коэнзима Q10 повышать подвижность сперматозоидов и вероятность зачатия, однако для подтверждения этих данных необходимы дополнительные исследования (29).

Синтез сперматозоидов требует интенсивного синтеза нуклеиновых кислот. Важными компонентами этого процесса являются витамин В₁₂ и фолиевая кислота. Введение витамина В₁₂, по данным нескольких исследований, приводило к повышению концентрации и общего количества сперматозоидов более чем у половины мужчин. Так, в исследовании В. Sandler и соавт. назначение витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг/сут мужчинам с исходной концентрацией сперматозоидов ниже 20 × 10⁶/мл привело к повышению этого показателя до значений выше 100 × 10⁶/мл в 27% случаев (30).

Возможность применения фолиевой кислоты в лечении мужского бесплодия к настоящему времени практически не изучена. В единственном исследовании такого рода авторы не обнаружили изменений спермограммы после приема фолата в течение 30 дней (31), однако столь короткий период

наблюдения ставит под сомнение значение полученных данных.

Таким образом, недостаточность витаминов и микроэлементов является одним из важных факторов отмеченного на протяжении прошлого века прогрессивного снижения средних показателей сперматогенеза. Некоторые из этих веществ могут быть использованы в лечении мужского бесплодия. Несмотря на то, что возможности применения витаминов и микроэлементов изучены недостаточно, многие из них улучшают сперматогенез, воздействуя на ключевые патогенетические механизмы развития его нарушений. Весьма перспективным является применение комбинированных препаратов, таких как Селцинк Плюс. Подобные сочетания витаминов и микроэлементов не только удобны для применения, но, возможно, позволяют обеспечить потенцирование клинических эффектов компонентов препарата. 

Литература

- Purvis K., Christiansen E. Male infertility: current concepts. *Ann Med* 1992; 24: 258-72.
- World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. 3rd ed. New York: Cambridge University Press 1993: 43-44.
- Carlsen E., Giwercman A., Keiding N. et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; 305: 609-12.
- Wong W.Y., Thomas CMG, Merkus J.M. et al. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril* 2000; 73: 435-42.
- De Celis R., Pedron-Nuevo N., Feria-Velasco A. Toxicology of male reproduction in animals and humans. *Arch Androl* 1996; 37: 201-18.
- Meecker J.D., Rossano M.G., Protas B. et al. Cadmium, Lead, and Other Metals in Relation to Semen Quality: Human Evidence for Molybdenum as a Male Reproductive Toxicant. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1473-79.
- Oldereid N.B., Thomassen Y., Purvis K. Seminal plasma lead, cadmium and zinc in relation to tobacco consumption. *Int J Androl* 1994; 17: 24-28.
- Sanocka D., Kurpisz M. Reactive oxygen species and sperm cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 12-19.
- Henkel R.R., Schill W.B. Sperm preparation for ART. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003; 1: 108.
- Lenzi A., Culasso F., Gandini L. et al. Placebo-controlled, double blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod* 1993; 8: 1657-62.
- Scott R., MacPherson A., Yates R.W. et al. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Br J Urol* 1998; 82: 76-80.
- Patrick L. Selenium biochemistry and cancer: review of the literature. *Altern Med Rev* 2004; 9: 239-58.
- Fraga C.G., Motchnik P.A., Shigenaga M.K. et al. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 11003-06.
- Dawson E.B., Harris W.A., Teter M.C. et al. Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers. *Fertil Steril* 1992; 58: 1034-39.
- Suleiman S.A., Ali M.E., Zaki Z.M. et al. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl* 1996; 17: 530-37.
- Kessopoulou E., Powers H.J., Sharma K.K. et al. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated with male infertility. *Fertil Steril* 1995; 64: 825-31.
- Kumar R., Gautam G., Gupta M.P. Drug Therapy for Idiopathic Male Infertility: Rationale Versus Evidence. *J Urol* 2006; 176: 1307-12.
- Vezenia D., Mauffette F., Roberts K.D. et al. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men. Effects on semen parameters and micronutrient levels and distribution. *Biol Trace Elem Res* 1996; 53: 65-83.
- Kao S.H., Chao H.T., Chen H.W. et al. Increase in oxidative stress in human sperm with low motility. *Fertil Steril* 2008; 89: 1183-90.
- Silver E.W., Eskenazi B., Evenson D.P. et al. Effect of antioxidant intake on sperm chromatin stability in healthy nonsmoking men. *J Androl* 2005; 26: 550-56.
- Favier A.E. The role of zinc in reproduction. Hormonal mechanisms. *Biol Trace Elem Res* 1992; 32: 363-82.
- Prasad A.S. Zinc: an overview. *Nutrition* 1995; 11: 93-99.
- Kruczynski D., Passia D., Haider S.G. et al. Zinc transport through residual bodies in the rat testis; a histochemical study. *Andrologia* 1985; 17: 98-103.
- Abbasi A.A., Prasad A.S., Rabbani P. et al. Experimental zinc deficiency in man. Effect on testicular function. *J Lab Clin Med* 1980; 96: 544-50.
- Netter A., Hartoma R., Nahoul K. Effect of zinc administration on plasma testosterone, dihydrotestosterone, and sperm count. *Arch Androl* 1981; 7: 69-73.
- Lenzi A., Lombardo F., Gandini L. et al. Metabolism and action of L-carnitine: its possible role in sperm tail function. *Arch Ital Urol Nefrol Androl* 1992; 64: 187-96.
- Lenzi A., Sgro P., Salacone P. et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2004; 81: 1578-674.
- Costa M., Canale D., Filicori M. et al. L-carnitine in idiopathic astheno-zoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. *Andrologia* 1994; 26: 155-59.
- Lewin A., Lavon H. The effect of coenzyme Q-10 on sperm motility and function. *Mol Aspects Med* 1997; 18: S213-S219.
- Sandler B., Faragher B. Treatment of oligospermia with vitamin B-12. *Infertility* 1984; 7: 133-38.
- Landau B., Singer R., Klein T. et al. Folic acid levels in blood and seminal plasma of normo- and oligospermic patients prior to and following folic acid treatment. *Experientia* 1978; 34: 1301-02.