

Л.И. Колесникова ¹, Н.А. Курашова ¹, Л.А. Гребенкина ¹, М.И. Долгих ¹, О.А. Толпыгина ¹,
Б.Г. Дашиев ²

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕКОТОРЫХ КОМПОНЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ГОРМОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ БЕСПЛОДИИ У МУЖЧИН

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

² ГУЗ Республиканский перинатальный центр (Улан-Удэ)

Настоящее исследование посвящено изучению взаимосвязи системы антиоксидантной защиты и гормонального статуса мужчин репродуктивного возраста. Определены некоторые закономерности, особенности антиоксидантной защиты и изменения гормонального статуса у мужчин с бесплодием. Полученные данные могут служить основанием для дифференцированного подхода к диагностике и профилактике бесплодия у мужчин.

Ключевые слова: мужчины, бесплодие, антиоксидантная защита, гормоны

THE RELATIONSHIPS BETWEEN SERUM ANTIOXIDATIVE PARAMETERS AND HORMONAL LEVELS IN MEN WITH INFERTILITY

L.I. Kolesnikova ¹, N.A. Kurashova ¹, L.A. Grebenkina ¹, M.I. Dolgikh ¹, O.A. Tolpigina ¹,
B.G. Dashiev ²

¹ Scientific Centre of family health and human reproduction problems of Siberian brunch of RAMS, Irkutsk

² Republic perinatal center, Ulan-Ude

The following research analyses relationships between antioxidative parameters and hormonal levels in men with infertility. The getting data could be used for differentiated approach to diagnostics and prophylactics of men infertility.

Key words: men, infertility, antioxidative defense, hormones

Живой организм представляет собой динамическую систему, жизнедеятельность которой поддерживается за счет окислительно-восстановительных реакций. Концентрация свободных радикалов, образующихся в процессе редокс-реакций, в частности, свободных форм кислорода, удерживается на допустимом уровне системой антиоксидантной (антирадикальной) защиты. Среди огромного числа факторов, оказывающих влияние на поддержание функции репродуктивной системы, витамины занимают особое место. Они действуют или во внутриклеточной и межклеточной жидкости (водорастворимые витамины, такие как витамин С), или же в клеточных оболочках (жирорастворимые витамины — ретинол и α-токоферол) и инактивируют на разных уровнях высокотоксичные формы кислорода, непрерывно образующиеся в процессе нормальной жизнедеятельности любой клетки. При подавляющем числе заболеваний количество токсичных форм кислорода резко возрастает, что приводит в действие поэтапную систему антиоксидантной защиты.

Антиоксиданты имеют различные «точки приложения». Молекулы α-токоферола локализуются во внутренних мембранах митохондрий семенников, гипофиза, надпочечников, защищая их, а также лизосомы от повреждающего действия перекисей при различных патологических состояниях [13]. Он эффективно прерывает цепные свободнорадикальные реакции в процессе перекисления ненасыщенных жирных кислот в

мембранах, образуя прочные комплексы липидного бислоя мембраны с полиненасыщенными жирными ацилами липидов [4, 12]. α-токоферол снижает потребность в глутатионпероксидазе, играет роль как антирадикального, так и структурного стабилизирующего фактора. Кроме того, он участвует в превращении β-каротина в ретинол, который, в свою очередь, влияет на пролиферацию и дифференцировку клеток.

Действие ретинола связано со способностью увеличивать количество клеточных субпопуляций, начавших репликацию ДНК. Ретинол необходим для образования серосодержащих биомолекул, связывания и обезвреживания эндогенных веществ. Он положительно влияет на тканевое дыхание и энергетический обмен, воздействует на обмен аминокислот и углеводов, на функции половых и щитовидных желез. Кроме того, ретинол играет важную роль в процессах липидного обмена и метаболизма соединений, необходимых для построения различных эпителиальных тканей [14]. Как антиоксидант он тормозит превращение сульфгидрильных групп в дисульфидные, принимает участие в синтезе гликопротеинов, воздействует на метаболизм мембранных фосфолипидов, нормализуя функционально-структурные свойства мембран. В физиологических условиях ретинол в крови находится в комплексе с транспортными белками, активно участвуя в окислительно-восстановительных реакциях и играет важную роль в гормоногенезе, способствуя синтезу фолликулостимулирующего гормона

(ФСГ), прогестерона, тестостерона и эстрадиола. Ретинол, благодаря наличию 5 конъюгированных двойных связей, является легко окисляемым соединением, и одна из функций α -токоферола — предохранение ретинола от окисления. Ретинол оказывает существенное влияние на функцию половых и других эндокринных желез, защищая производимые ими гормоны от чрезмерного окисления, и отвечает за защиту организма от воздействия агрессивных форм кислорода и свободных радикалов, которые постоянно образуются в клетках [6–8]. Сведения о влиянии ретинола на процесс пероксидации липидов противоречивы, в модельной системе, состоящей из фосфолипидных лизосом, ретинол в зависимости от концентрации оказывал как прооксидантное, так и антиоксидантное действие [4, 11]. В ряде работ показана эффективность сочетанного действия ретинола и α -токоферола, которые являются одними из важнейших компонентов биосинтеза и механизма действия гормонов, регулирующих половую сферу. Известно, что при дефиците ретинола у детей отмечается задержка полового развития [9]. В условиях недостаточности ретинола возможны антагонистические взаимоотношения между α -токоферолом и ретинолом [5]. Сбой в антиоксидантной системе и усиление процесса липопероксидации рассматривается как важнейшее звено в развитии различных патологических состояний, в том числе и бесплодия.

Гармония всех функций организма является обязательным условием, обеспечивающим эффективную общую приспособительную активность. Нарушение в одном из звеньев функционирования неизбежно влечет за собой каскад последующих событий, вызывая сбой в метаболических реакциях организма. Процессы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, имея универсальный характер, влияют на адаптационно-метаболический потенциал. Изменяя функционально-структурные свойства мембраны, липоперекиси создают неблагоприятные условия для функционирования биологически важных веществ, действие которых иницируется в липидном слое мембраны. Как известно, жирорастворимые гормоны, в том числе половые, в физиологических условиях легко преодолевают клеточные мембраны, которые состоят из жировых веществ и проникают внутрь клетки и клеточного ядра, где выполняют регуляторные функции. Половые гормоны, в зависимости от их концентрации и соотношения с другими гормонами, угнетают или стимулируют секрецию гонадотропинов и тем самым изменяют функциональную активность гонадотропоцитов аденогипофиза [1]. При выраженном недостатке антиоксидантов проникновение гонадотропных гормонов в цитоплазму клетки становится затруднительным.

Целью данного исследования явилось изучение взаимодействия некоторых показателей гормонально-метаболического статуса крови у мужчин репродуктивного возраста при бесплодии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 72 мужчин репродуктивного возраста из бесплодных семейных пар, средний возраст $31,5 \pm 0,4$ лет ($p > 0,05$). У 42 пациентов с бесплодием и у 30 фертильных мужчин в сыворотке крови изучали систему антиоксидантной защиты по следующим параметрам: уровень α -токоферола и ретинола определяли методом Р.Ч. Черняускене с соавт. (1984), общую антиокислительную активность (АОА) крови по методу Г.И. Клебанова с соавт. (1988). Измерения проводили на спектрофлюорофотометре «Shimadzu RF-1501» (Япония), спектрофотометре «Shimadzu RF- 1650» (Япония). Определение концентрации пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), ФСГ, общего тестостерона проводилось иммуноферментным методом с применением автоматического анализатора «AxSYM 2250» («Abbot», Германия).

Получение информированного согласия на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой при включении мужчин в одну из групп.

При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовались методы математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 Stat-Soft Inc, США (правообладатель лицензии — ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН).

Исследование проводилось при поддержке гранта Президента РФ НШ-494.2012.7.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования установлены изменения некоторых компонентов гормонально-метаболической системы в группе пациентов с бесплодием по сравнению с фертильными мужчинами. Выявлено значимое снижение жирорастворимых витаминов — уровень α -токоферола снизился на 25 %, уровень ретинола — на 26 % ($p < 0,05$) (рис. 1). Существенное расхождение данных антиоксидантов происходит за счет их активного участия в метаболических реакциях. Так, α -токоферол предохраняет ретинол в тканях от окисления. Антиоксиданты, в частности ретинол, активно влияют на метаболизм эндогенного тестостерона, способствуя поддержанию синтеза и его биологических эффектов на физиологическом уровне, что устраняет стрессорную гипоандрогению или гипоандрогению и предупреждает развитие вторичного гипогонадизма.

В сыворотке крови обследованных мужчин с бесплодием наряду с низким содержанием ретинола отмечены высокие значения пролактина, ФСГ и низкие концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ), общего тестостерона (рис. 2). Выявлены внутригрупповые корреляционные положительные связи тестостерона с α -токоферолом и ретинолом у мужчин с бесплодием, отличающиеся от таковых у фертильных мужчин.

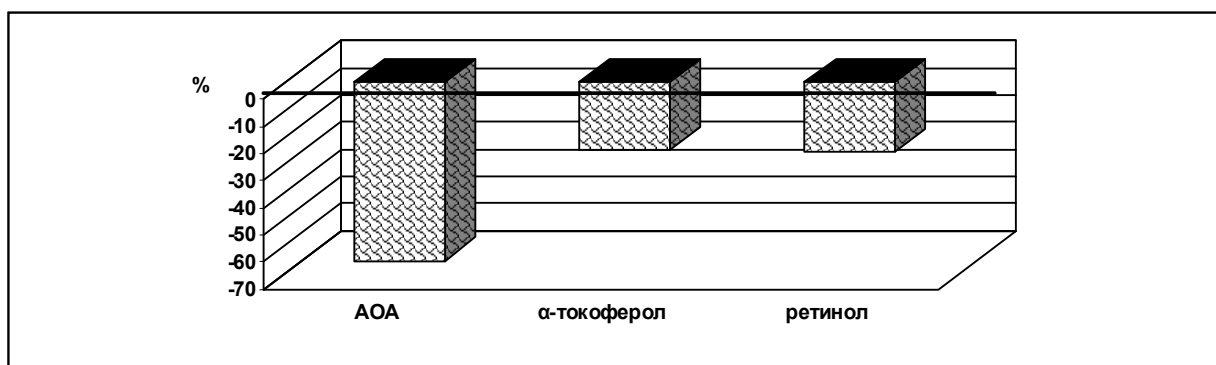


Рис. 1. Показатели антиоксидантной защиты у мужчин репродуктивного возраста с бесплодием по сравнению с контрольной группой. 0 % – уровень показателей системы АОЗ в крови мужчин соответствующей контрольной группы, принятый за 100 % ($p < 0,05$).

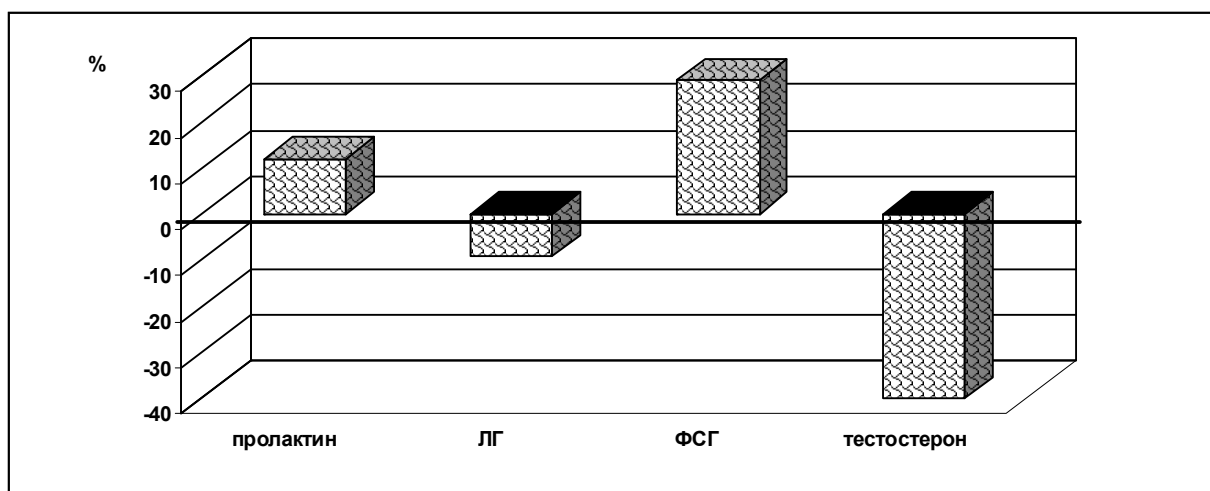


Рис. 2. Уровень гормонов у мужчин репродуктивного возраста с бесплодием по сравнению с контрольной группой. 0 % – уровень показателей системы АОЗ в крови мужчин соответствующей контрольной группы, принятый за 100 %, ($p < 0,05$).

Ранее нашими исследованиями показано, что у мужчин репродуктивного возраста с патозооспермией основными особенностями патогенеза являются нарушение продукции ЛГ, гиперпролактинемия, андрогенный дефицит и недостаточность α-токоферола [3]. О том, что α-токоферол может участвовать в регуляции гонадотропной функции аденогипофиза и половых желез также свидетельствуют эксперименты N. Akazava [9] и исследования L. Brabin с соавт., которые установили прямую зависимость содержания в крови половых стероидов и гонадотропинов от концентрации ретинола [10].

Длительная, а также часто повторяющаяся интенсификация процесса липопероксидации приводит к ослаблению различных звеньев антиоксидантной системы, которые интенсивно расходуются при патологических состояниях. Проведенные нами исследования показали, что у мужчин, страдающих бесплодием, по сравнению с фертильными мужчинами интегральный показатель суммарного содержания антиоксидантов в крови (АОА) снижен на 66 % (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о значительном недостатке антиоксидантов и

истощении антиокислительной системы, а также гормональном дисбалансе организма мужчин при бесплодии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования определены некоторые закономерности и особенности гормонально-метаболической системы при бесплодии у мужчин репродуктивного возраста. Полученные данные могут служить основанием для дифференцированного подхода к диагностике и лечению бесплодия у мужчин. Необходимо внести в алгоритм обследования мужчин с репродуктивными нарушениями определение антиоксидантного статуса и при необходимости проводить коррекцию недостаточности ретинола и α-токоферола, а также дополнительно выявлять и корректировать гиперпролактинемия, недостаточность ЛГ и тестостерона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Взаимоотношения между содержанием в сыворотке крови токоферола, ретинола и гормонов репродуктивной системы у детей / Т.В. Третьякова

[и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2009. — № 12. — С. 11 — 14.

2. Дашиев Б.Г. Некоторые закономерности и механизмы нарушений репродуктивной функции у мужчин различных этнических групп в Республике Бурятия : автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2011. — 26 с.

3. Денисов Л.Н., Лобарева Л.С., Якушева Е.О. Антиоксидантные эффекты витаминов. Значение в ревматологии // Терапевтический архив. — 1994. — Т. 66 (5). — С. 82 — 86.

4. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга — М.: Знание-М., 2000. — 9 с.

5. Курашвили В.А., Майлэм Л. Новые возможности предотвращения оксидативного стресса // Журнал натуральной медицины. — 2001. — № 1. — С. 7 — 14.

6. Особенности окислительного стресса у мужчин разных этнических групп с ожирением и бесплодием / Л.И. Колесникова [и др.]. // Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2011. — Т. 44, № 1. — С. 38 — 41.

7. Савченко О.Н., Данилова О.А. Половые железы: Основы современной физиологии. Нейроэндокринология. — СПб., 1994. — Ч. II. — С. 89 — 117.

8. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В.К. Казимирко [и др.]. — Киев, 2004. — 160 с.

9. Akazava N., Mikami S., Kimura S. Effects of vitamin E deficiency and non-biological antioxidant (DPPD) on the function of the pituitary-gonadal axis of the rat // J. Nutr. Sci. Vitaminol. Tokio. — 1986. — Vol. 32, N 1. — P. 41 — 54.

10. Brabin L., Roberts C., Barr F. Sex hormone patterns and serum retinol concentrations in adolescent girls // J. Reprod. Med. — 2004. — Vol. 49 (1). — P. 41 — 51.

11. Frei B., Gaziano J.M. Content of antioxidants, preformed lipid hydroperoxides and cholesterol as predictors of the susceptibility of human LDL to metal ion-dependent and independent oxidation // J. Lipid Res. — 1993. — Vol. 34. — P. 2135 — 2145.

12. Halliwell D.B. Free Radicals in Biology and medicine // Oxford University Press. — 1999. — P. 936.

13. Liebler D.C. Antioxidant reactions of carotenoids // Ann. NY. Acad. Sci. — 1993. — Vol. 691. — P. 20 — 31.

14. Stocker R., Frei B. Endogenous antioxidant defences in human blood plasma: Oxidative stress: oxidants and antioxidants. — London: Academic Press, 1991. — P. 213 — 243.

Сведения об авторах

Колесникова Любовь Ильинична — член-корреспондент РАМН, директор ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, т/ф: (3952) 20-76-36, 20-73-67)

Курашова Надежда Александровна — н.с. лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, к.б.н., 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, e-mail: nakurashova@yandex.ru, Т/Ф: (3952) 20-76-36, 20-73-67

Гребенкина Людмила Анатольевна — с.н.с. лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, к.б.н., 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Долгих Мария Игоревна — н.с. лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, к.б.н. (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, т/ф: (3952) 20-76-36, 20-73-67)

Толпыгина Ольга Андреевна — м.н.с. лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, Т/Ф: (3952) 20-76-36, 20-73-67)

Дашиев Баир Гомбоевич — врач уролог-андролог Центра планирования и репродукции человека Республиканского перинатального центра г. Улан-Удэ, к.м.н. (670000, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Солнечная, д. 4а, Республиканский перинатальный центр, e-mail: bairdashiev@mail.ru, Т/Ф: (3012) 41-76-96)