

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ
Кафедра зоологии и эволюционной экологии животных

РЕКОМЕНДОВАН К ЗАЩИТЕ
В ГЭК И ПРОВЕРЕНО НА
ОБЪЕМ ЗАИМСТВОВАНИЯ
Заведующий кафедрой
Доктор биол. наук, профессор
С.Н. Гашев

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
Магистра
**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D НА
РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ**

06.04.01 Биология

Магистерская программа «Зоология позвоночных»

Выполнила работу
студентка 2 курса
Очной формы обучения

Зимагулова
Татьяна
Александровна

Научный руководитель
к.б.н., доцент

Лепунова
Ольга Николаевна

Рецензент
Доктор биол. наук, профессор

Пак
Ирина Владимировна

Тюмень, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Современные аспекты мужского бесплодия.....	6
1.2 Строение внутренних мужских половых органов	14
1.3 Роль половых гормонов в мужском организме... ..	23
1.4 Витамин D и мужское бесплодие.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Материалы исследования.....	32
2.2 Методы исследования.....	32
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	39
ВЫВОДЫ.....	48
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	49

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения

ГСПГ - глобулин связывающий половые гормоны

ГТБ - гемато - тестикулярный барьер

ИФА - иммуноферментный анализ

ЛГ - лютеинизирующий гормон

MAR - тест - смешанный антиглобулиновый тест

СМИА - хемилюминесцентный метод исследования (иммунохимия)

Прл - пролактин

ПСА - простата - специфический антиген

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ВВЕДЕНИЕ.

Бесплодный брак представляет важную проблему в социальном и медицинском отношении. Социальное значение бесплодия определяется его активным влиянием на демографические показатели, супружеские отношения, частоту разводов, а медицинские аспекты весьма разнообразны и включают в сложные вопросы комплексного обследования и дифференцированной терапии. Кроме медицинских аспектов на репродуктивные способности человека огромное влияние имеют и факторы окружающей среды, неблагоприятное и зачастую агрессивное воздействие внешнего мира, продуктов питания и дефицит витаминов и минералов [Галимов, Аглетдинов, Громенко, Симонова, Иваха с. 38-42]. Недостаток определенных веществ может не просто вызывать дискомфорт или функциональные нарушения, а привести к серьезным метаболическим нарушениям, вплоть до потери каких-либо функций или развитию патологических состояний, угрожающих жизнедеятельности организма или его воспроизводства [Тер-Ованесов, 230с]. Одним из таких веществ является витамин D. Значение для жизнедеятельности организма витамина D стало известно более 100 лет назад, но только в последнее десятилетие большое многообразие его точек приложения стало понятным и актуальным. До последнего десятилетия такой фактор, как дефицит витамина D не рассматривался, как состояние, повышающее вероятность развития бесплодия или являющиеся его следствием. Однако, сегодня, все больше данных появляется о важном, значении витамина D в созревании сперматозоидов [Vitamin D and fertility.... Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes...]. По данным ВОЗ, частота бесплодного брака составляет в среднем 20-25% и имеет тенденцию к увеличению. Интерес к проблеме мужского бесплодия обусловлен высокой частотой нарушения репродуктивной функции у мужчин [Тер-Ованесов, 230с].

Большое внимание изучению данной патологии уделяет ВОЗ, разрабатывая и внедряя в практику специальные программы по репродукции человека. Все

исследования, проводимые в рамках ВОЗ, направлены на получение данных, необходимых для оценки и разработки методов регуляции генеративной функции мужчин, стандартизации методик, устанавливающих бесплодие [WHO laboratory manual for the examination...].

Цель исследования: Оценить влияние дефицита витамина D на репродуктивную функцию мужчин с бесплодием.

Для достижения цели были поставлены и решены следующие задачи:

1. Определить частоту первичного и вторичного бесплодия у мужчин, на примере данных Клинического Госпиталя ООО «Мать и Дитя» (г. Тюмень).
2. Провести анализ смешанного антиглобулинового теста (MAR тест).
3. Оценить уровень витамина D, гормональный фон и спермограмму у мужчин с бесплодием.
4. Оценить влияние дефицита витамина D на спермограмму и уровень тестостерона.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные аспекты мужского бесплодия

Мужское бесплодие (инфертильность, стерильность)— это неспособность к оплодотворению женщины независимо от возможности совершения полового акта. В настоящее время многими исследованиями доказано, что 48% и более бесплодных браков связано с нарушениями сперматогенеза у мужчин. Общепризнано, что бесплодие в семьях составляет 20-25% всех браков. Брак, по современным понятиям, считается бесплодным, если в семье в течение года нормальной половой жизни супругов (без предохранения от зачатия) не наступает беременности. Если ранее причиной бесплодного брака считалась в основном женщина (до 90%), то в настоящее время в этом повинны в одной степени мужчина и женщина. Связано это с тем, что благодаря современному развитию медицинской науки появилось больше возможностей выявить нарушения оплодотворяющей функции, как у мужчин, так и у женщин. Актуальность данной проблемы в деле укрепления семьи трудно переоценить, тем более что, согласно статистике исследований, каждый четвертый развод происходит по причине бесплодия мужа или жены. В связи с этим обследование супругов по поводу бесплодия должно быть общим, комплексным: мужа обследует андролог, жену — гинеколог, а о результатах должны быть информированы оба лечащих врача [Акунц, 182с].

Способность мужчины быть отцом в значительной степени зависит от свойств его семени, количества и качества содержащихся в нем сперматозоидов [Михайличенко, 193с]. Сперма (от греч. *арегта* — «семя»), эякулят (*ejaculato* — выбрасывание, извержение) — смесь секретов яичек и их придатков, а также железистых образований полового тракта мужчин (семенных пузырьков, предстательной железы, желез Купера и Литтре), выделившаяся при однократном половом сношении или мастурбации. Она мутная, слегка опалесцирующая клейкая масса, состоящая из семенной жидкости (плазмы) и сперматозоидов. В состав плазмы эякулята входят секреты предстательной железы и семенных пузырьков, желез Купера и

Литре. Объем эякулята зависит от индивидуальных и возрастных особенностей мужчины, частоты половых сношений. Так, при повторных, следующих друг за другом, половых сношениях его количество уменьшается, однако через 2-4 дня объем эякулята обычно вновь становится нормальным. В норме количество эякулята колеблется в пределах 2-6 мл (в среднем 3-5 мл). Семя здорового мужчины имеет щелочную реакцию; его рН колеблется в пределах от 7,2 до 8,0, благодаря чему обеспечиваются нормальная подвижность сперматозоидов, их выживаемость в кислой среде влагалища женщины, где рН составляет 4,5. Активная подвижность сперматозоидов, обусловленная щелочной реакцией спермы, помогает им достигнуть цервикального канала матки, рН который равен примерно 7,5.

Сперматозоид состоит из головки, промежуточной части и хвоста. Зрелый сперматозоид передвигается поступательно в прямолинейном направлении, благодаря чему и происходит его встреча с женской яйцеклеткой.

В 1 мл эякулята (при первом половом сношении) у здорового мужчины содержится от 20 до 60 млн. сперматозоидов. В нормальной сперме обычно имеется 50% и более подвижных форм сперматозоидов, от 15 до 20% неподвижных их форм. В эякуляте наряду с нормальными сперматозоидами всегда имеются атипические, ненормальные формы (примерно 14%) [Макаров, 240с].

В плазме эякулята содержатся различные химические вещества, присутствие которых обеспечивает подвижность и активность (оплодотворяющая способность) сперматозоидов: белок, аминокислоты, остаточный азот, углеводы (глюкоза, фруктоза, инозит), органические кислоты, лимонная кислота, холестерин, органические основания (спермин, спермидин), ферменты (фибринолизин, фосфатаза, гиалуронидаза), катионы (натрий, калий, кальций и др.). Значение некоторых из этих веществ для жизни сперматозоидов доказано, бесспорно. Так, например, фруктоза, продукт деятельности семенных пузырьков, крайне необходима сперматозоидам для процессов обмена веществ, проявления их подвижности. Быстрота

расщепления фруктозы, фруктолиз позволяет судить о подвижности и жизнеспособности сперматозоидов. Такое вещество, как лимонная кислота, образуемая в предстательной железе, способствует разжижению семени, активации гиалуронидазы, а последняя, в свою очередь, способствует проникновению сперматозоидов в яйцеклетку.

Оценка спермы. Нормосемия — 1-6 мл. Мультисемия — количество эякулята более 6 мл. Нормоспермия — количество сперматозоидов в 1 мл. эякулята до 15 млн. Полиспермия — количество сперматозоидов более 120 млн./мл. Аспермия — отсутствие сперматозоидов и клеток сперматогенеза. Азооспермия — отсутствие сперматозоидов при наличии незрелых форм сперматогенеза. Олигозооспермия — количество сперматозоидов в эякуляте ниже 15 млн. в 1 мл. Гипоспермия — количество сперматозоидов равно 15-20 млн. в 1 мл [Нерсеяна, 144 с].

Подвижность сперматозоидов (через 30 мин после получения эякулята путем мастурбации при температуре 20 С) оценивается так: прогрессивно-подвижные сперматозоиды (PR), непрогрессивно-подвижные (NP). Общая подвижность (PR+NP) составляет 40% и более. Астенозооспермия — менее 40% общей подвижности сперматозоидов. Некрозооспермия — утрата жизнеспособности сперматозоидов вследствие воздействия вредных факторов [Сухих, Божедомов, 240с].

Морфология, нормальная — 4% и более нормальных сперматозоидов; тератозооспермия с нормальной морфологией менее 4% сперматозоидов.

Этиология и патогенез. К основным факторам, приводящим к мужскому бесплодию, относятся психические и сексуальные расстройства, системные заболевания, травмы яичек и семявыносящих путей, в том числе ятрогенные, токсические и радиационные поражения, варикоцеле, инфекции придаточных желез, инфекционно-воспалительные заболевания половых органов, иммуно-эндокринные факторы [Галимов, Фархутдинов, Громенко, Хамзина, 32с].

Нервно-психические расстройства. Нормальный ход сперматогенеза регулируется сложными процессами. Нейроэндокринная регуляция мужчин

обеспечивается, прежде всего, системой кора ГМ-гипоталамус-гипофиз-яички, а также другими эндокринными железами. В большинстве случаев ЦНС первой среди других систем реагирует, обеспечивая существенные изменения метаболизма. Психическая травма, действуя через половой центр гипоталамуса, нередко приводит к олиго или азооспермии. С другой стороны, нарушения внутрисекреторной функции яичек также влияют на процессы возбуждения и торможения в коре головного мозга. Нервные центры гипоталамуса чрезвычайно чувствительны к действию любых, даже незначительных, патологических объектов [Туйгунов, Мавзютов, Галимзянов, Шмергельский, Громенко с. 280-281].

К врожденным и хромосомным аномалиям половых органов, приводящих к бесплодию у мужчин, относятся крипторхизм, монорхизм, анорхизм, дисгенезия половых желез, первичный гипогонадизм при некоторых врожденных синдромах (Прадера-Вили, Лоренса-Муна-Бидля), гипофизарная недостаточность, синдром Калама и др.

Инфекционно-токсический фактор. Важная роль в развитии бесплодия отводится таким заболеваниям, как эпидемический паротит, сыпной, брюшной тиф, малярия, туберкулез, бруцеллез, пневмония, сепсис, венерические заболевания и др. Инфекционно-воспалительные заболевания мужской репродуктивной системы являются одной из частых причин мужского бесплодия.

Выделяют следующие механизмы влияния инфекции на физиологию репродуктивного процесса: [Громенко, №7. - с. 37-40, Павлов, Галимзянов, Казихинуров, Громенко, Измайлов, Чингизова, Загидуллин, с. 98-99]

- 1) микроорганизмы оказывают прямое и непосредственное повреждающее действие на сперматозоиды;
- 2) изменяют реологические и химические компоненты эякулята;
- 3) инфекция вызывает воспаление и рубцовые обструктивные процессы в семявыносящих путях;

4) возникающие иммунологические реакции с появлением антиспермальных антител делают невозможным продвижение сперматозоидов к яйцеклетке.

Особое место в мужском бесплодии занимает эпидемический паротит, который нередко осложняется орхитом. Это осложнение развивается в ходе самого заболевания, при этом поражается вся ткань яичек. Но особо выраженным нарушениям подвергаются его паренхима и семявыносящие каналы, соединяющие яичко с головкой придатка. Токсическому влиянию подвергается сперматогенный эпителий, и в этом случае роль в патогенезе бесплодия отводится повреждению гематоорхического барьера и развитию аутоиммунного асперматогенеза.

Некоторые профессиональные интоксикации оказывают разрушающее действие на зародышевый эпителий яичка. В связи с этим рекомендуется особое внимание обращать на условия работы мужчин, имеющих контакт с промышленными ядами, такими как свинец, ртуть, марганец, фосфор, сероуглерод, этиленамин, аммиак, бензол, гранозан, органические перекиси и др. Постоянная работа с этими веществами постепенно может привести весьма чувствительного герминативного эпителия яичек. Применение некоторых лекарственных препаратов: сульфаниламидов, целого ряда антибиотиков, нитрофуранов - оказывает отрицательное воздействие на сперматогенный эпителий, что может приводить к бесплодию у мужчин. Разрушающее действие на сперматогенный эпителий оказывают радиационные поражения. Определенное значение имеют и привычные интоксикации - злоупотребление алкоголем и табаком. У лиц, страдающих алкоголизмом, определяются выраженные изменения в эякуляте, которые сводятся к увеличению неподвижных и патологических спермиев.

Варикозное расширение вен семенного канатика (варикоцеле) является причиной нарушения функции яичка, а при редко наблюдаемом двустороннем процессе может стать и причиной мужского бесплодия.

Выделяют следующие формы мужского бесплодия: [Clinical and statistical analysis..., Detection of antisperm antibodies...]

1. Секреторная форма

а) первичная недостаточность яичек (вследствие поражения самих яичек врожденного или приобретенного генеза);

б) вторичная недостаточность яичек

-центрального происхождения (вследствие поражения гипоталамо-гипофизарной области и других отделов ЦНС);

-дискорреляционная недостаточность яичек (вследствие нарушения функции эндокринных желез и других внутренних органов).

2. Экскреторная форма

а) заболевания и пороки развития мочеиспускательного канала и придаточных половых желез;

б) экскреторно-обтурационное бесплодие (вследствие врожденной и приобретенной обструкции семявыносящих путей);

в) асперматизм.

3. Иммунная форма (аутоиммунная, изоиммунная);

4. Сочетанная форма (секреторная недостаточность половых желез в сочетании с воспалительными, обструктивными и иммунными процессами);

5. Относительная форма (при отсутствии, несмотря на тщательное обследование супругов, причин, вызывающих бесплодие).

Существует несколько методов классификации бесплодия у мужчин.

При абсолютном бесплодии зачатие невозможно вследствие необратимости изменений в организме мужчины, при относительном бесплодии его причины устранимы.

Если мужчина никогда не был способен к оплодотворению, бесплодие называют первичным, в тех случаях, когда от него раньше наступали беременности, называют вторичным.

Секреторным бесплодием называют прекращение образования сперматозоидов, экскреторным (обструктивным) - бесплодие вследствие

нарушения проходимости семявыносящих путей [Clinical and statistical analysis..., Detection of antisperm antibodies...].

Кроме того, если бесплодие является осложнением эндокринного заболевания, говорят об эндокринном бесплодии (нарушение секреции фолликулостимулирующего гормона - ФСГ, лютеинизирующего гормона - ЛГ, тестостерона), при врожденных генетических дефектах - о генетическом бесплодии (синдром Клайнфелтера, Шерешевского Тернера и т. д.). Бесплодие после перенесенного воспаления половых органов называют пост воспалительным, вследствие действия токсинов - токсическим (лекарственные препараты, курение, алкоголь), и т. д. [Холодова, 736с., Краснова, Макарова 320с].

Немаловажным фактором, от которого зависит вероятность наступления беременности, является возраст женщины. Так, если фертильный потенциал 25-летней женщины принять за 100 %, то, когда ей исполнится 35, 38 и 40 лет, он составит 50, 25 и 5 % соответственно. Этот фактор в последнее время играет все большую роль в связи с тем, что в индустриально развитых странах многие женщины предпочитают откладывать деторождение для обеспечения карьерного роста.

Варикоцеле - это варикозное расширение вен гроздьевидного сплетения, которое наблюдают примерно у 20-24 % мужчин вследствие нарушения оттока крови из-за несостоятельности клапанов, дренирующих сплетения яичковых вен. До настоящего времени нет единой точки зрения о влиянии варикоцеле на сперматогенез и фертильность мужчин [Пшеничникова, 360с]. Наиболее распространена гипотеза, согласно которой варикоцеле приводит к повышению температуры и гипоксии яичка, что может способствовать увеличению степени олигоастенотератозооспермии. Кроме того, у детей варикоцеле может приводить к снижению объема яичка и нарушению функции клеток Лейдига. Противоречивыми оказались результаты исследований, проведенных для доказательства целесообразности выполнения оперативного лечения - лигирования или эмболизации внутренней яичковой вены - у мужчин с

варикоцеле и снижением показателей сперматогенеза для ликвидации бесплодия в браке [Пшеничникова, 360с]. Мета-анализ этих работ, основанн на принципах доказательной медицины, в настоящее время не позволяет рекомендовать хирургическое лечение мужчин по поводу варикоцеле для восстановления их фертильного потенциала.

Бесплодие после воспаления половых органов (эпидидимита, орхита, простатита) чаще всего обусловлено обструкцией вследствие рубцовых изменений придатка яичка, семявыносящего протока или предстательной железы. Возможность восстановления проходимости семявыносящих путей у этих пациентов зависит от локализации и протяженности сужений. Альтернативой реконструкции может быть хирургическая экстракция сперматозоидов и использование их в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [Пшеничникова, 360с., Юнда, 27с., Сегал, 321с].

Эндокринное бесплодие обусловлено нарушением связей в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Различают первичный и вторичный гипогонадизм. При первичном, гипогонадизме происходит непосредственное повреждение ткани яичек под действием различных врожденных (анорхизм, синдром клеток Сертоли) или приобретенных (травма, рост новообразования) факторов, что сопровождается повышенной секрецией гонадропных гормонов гипофиза - ФСГ и ЛГ (гипергонадотропный гипогонадизм). Прогноз у таких пациентов полностью зависит от наличия в яичках зон с сохраненным сперматогенезом, отсутствие которых свидетельствует о стерильности и отсутствии возможности излечения [Калинченко, Тюзиков, 999с., Старкова, 576с., Аляев, Григорян, Чалый, 188 с].

При вторичном, гипогонадизме нарушение сперматогенеза является следствием недостаточной секреции гонадотропных гормонов гипофиза (гипогонадотропный гипогонадизм). Это состояние также может быть врожденным (первичный дефицит гонадотропинов) или приобретенным (дефицит гонадотропинов вследствие заболеваний гипоталамо-гипофизарной

области и др.). Реже встречается нормогонадотропный гипогонадизм, при котором отмечается низкая продукция тестостерона при нормальном уровне гонадотропинов [Старкова, 576с]. Считается, что в его основе лежат смешанные нарушения репродуктивной системы - сочетание повреждения ткани яичек и недостаточности гипоталамо-гипофизарной регуляции. При сохраненном сперматогенном эпителии прогноз у этой категории пациентов благоприятный.

Иммунное бесплодие может быть изоиммунным и аутоиммунным. При изоиммунном бесплодии синтез антиспермальных антител происходит в женском организме и препятствует продвижению сперматозоидов. При аутоиммунной форме в организме мужчины нарушается целостность образованного оболочкой семенных канальцев и клетками Сертоли гематотестикулярного барьера, вследствие чего формируются антитела, разрушающие сперматозоиды [Дедов, Мельниченко, Фадеев, 432с]. К этому может привести множество причин, среди которых термическое или механическое повреждение, нарушение кровоснабжения, воспаление половых органов и т. д.

1.2. Строение внутренних мужских половых органов

Яичко (testis; греч. orciij) является парным железистым органом с внешней и внутренней секрецией, вырабатывает сперматозоиды, внешний секрет, мужские и женские половые гормоны. Яички находятся в мошонке, покрыты общим кожным покровом и мясистой оболочкой мошонки; остальные оболочки образуются в результате выпячивания брюшной стенки и листков брюшины при перемещении яичка из забрюшинного пространства в мошонку [Лопаткин, 304с., Тиктинский, 416с].

Яичко представляет собой овальное тело, несколько вытянутое и сплюснутое с боков. У взрослого мужчины яичко имеет длину 4-5 см, ширину 2,5-3,0 см, толщину 3,0-3,5 см. Масса каждого яичка равна 20-30г. В нем различают две поверхности: внутренняя (более плоская), обращенная несколько кпереди, и наружная (более выпуклая), обращенная несколько кзади. Переходя

друг от друга, поверхности образуют передний и задний края, а также верхний и нижний закругленные концы. Верхний конец яичка обращен слегка кпереди, а нижний – слегка назад и внутрь. Левое яичко располагается в мошонке несколько ниже правого и отделено от него вертикальной перегородкой. Яичко подвешено к нижнему концу семенного канатика, который прикрепляется к задне-верхнему его краю. По заднему краю к яичку плотно примыкает придаток. За нижнезадний край яичко вместе с хвостом придатка фиксировано к мошонке связкой (*lig. scrotale*) [Тиктинский, 416с].

Ткань яичка покрыта белой плотной фиброзной белочной оболочкой (*tunica albuginea*). Белочная оболочка по заднему краю яичка образует клиновидное утолщение – средостение яичка, вдающееся своим острым краем внутрь органа. От него лучеобразно отходят фиброзные перегородки (*septulae testis*), которые, соединяясь с внутренней поверхностью белочной оболочки, разделяют паренхиму яичка на 250-300 долек (*lobuli testis*). Вершины долек обращены к средостению, а основание – к белочной оболочке. В каждой такой дольке располагается по 2, 3 и более извитых семенных канальцев. Диаметр канальца – 0,2-0,3 мм, при длине дольки 2-3 см длина канальца составляет около 30-45 см. Приближаясь к средостению яичка, извитые канальцы, соединяясь друг с другом, переходят в прямые канальцы. Прямые канальцы, проникая в средостение, образуют в толще его сеть ходов – галерова сеть. Из сети яичка выходят 12-15 выносящих канальцев, которые проникают сквозь фиброзную оболочку головки придатка и вновь, сильно извиваясь, образуют в ней ряд конических долек соответственно количеству входящих в нее выносящих канальцев яичка. Далее, сливаясь, выносящие канальцы образуют одиночный канал придатка. Местом образования сперматозоидов являются извитые канальцы, собственная оболочка которых выстлана sustentоцитами (клетки Сертоли) и зародышевым эпителием, из которого развиваются сперматозоиды. Прямые канальцы и канальцы сети яичка принадлежат уже к выводящим путям. Между извитыми канальцами яичка располагаются соединительнотканые элементы, сосуды, нервы, а так же

интерстициальные эндокриноциты – гландулоциты яичка (клетки Лейдига), которые осуществляют инкреторную функцию, вырабатывая половые гормоны [Тиктинский, 416с].

Внутрисекреторная функция заключается в выделении мужских половых гормонов (андрогенов), среди которых основным является тестостерон. Помимо андрогенов в яичке образуются эстрогены, главным образом эстрадиол [Тиктинский, 416с]

Придаток яичка (epididymis) – парный продолговатый орган, тесно связанный яичком, является частью семявыносящих путей. Располагается вертикально по задней поверхности яичка, имеет длину 5-6 см, ширину 1-1,5 см и толщину около 0,6-0,8 см. На придатке различают верхнюю, слегка утолщенную и закругленную часть (головку), среднюю (тело) и нижнюю, несколько расширенную часть (хвост), которая изгибаясь кверху, переходит в семявыносящий проток. Передней поверхностью головка и хвост придатка интимно связаны с яичком головки верхней связкой придатка, у хвоста – нижней частью придатка. Тело придатка утолщено и отстает от яичка, образуя карман. В норме придаток легко пальпируется через стенку мошонки [Тиктинский, 416с].

В головку придатка открываются 12-15 выносящих канальцев яичка, которые, извиваясь, образуют в ней столько же конических долек. Выносящий каналец, соединившись с канальцами других долек, впадает в единый проток придатка, который совершает многочисленные изгибы в теле и хвосте придатка и потом переходит в семявыносящий проток. Большая часть передней поверхности придатка покрыта висцеральным листком собственной оболочки яичка, который глубоко проникает между телом его и яичком, образуя карман. Поэтому придаток лежит в серозной полости, за исключением хвоста, внутреннего края тела и головки, которые находятся вне серозной полости, т.к. не покрыты листком собственной оболочки яичка. На яичке и придатке имеются малые образования, являющиеся остатками первичных половых протоков и встречающиеся в виде гидатид (подвесок) [Лопаткин, 304с].

Придаток яичка представляет собой андроген зависимый секреторно-активный орган, служит для проведения, накопления и дозревания сперматозоидов. В придатке яичка под действием андрогенов создается благоприятная среда для завершения их развития и жизнедеятельности. По мере продвижения от головки до хвоста, продолжающегося в норме 14 дней, происходит окончательное морфологическое, биохимическое и физиологическое созревание сперматозоидов, обретающих возможность двигаться и оплодотворять яйцеклетку [Тиктинский, 416с].

Семявыносящий проток (ductus deferens) – парный орган, является непосредственным продолжением хвостового отдела придатка яичка. Делая резкий изгиб, он поднимается вдоль хвоста, тела и головки придатка яичка и входит в состав семенного канатика. В последнем он, располагаясь позади яичковой артерии и вены, поднимается вертикально к наружному отверстию пахового канала и проходит его косо вверх и латеральном. За внутренним отверстием пахового канала семявыносящий проток покидает сосуды семенного канатика, идет вниз и назад по боковой стенке таза, перекрещивает наружные подвздошные артерию и вену, располагаясь кпереди от них, и достигает боковой стенки мочевого пузыря. Далее проток проникает между стенкой мочевого пузыря и мочеточником, перекрещиваясь с последним, загибается ко дну мочевого пузыря, приближается к срединной линии, образуя расширение, ниже которого в него впадает выводной проток расположенного сбоку семенного пузырька. Образованный от их слияний семявыбрасывающий проток проходит через толщу предстательной железы, открывается на верхушке семенного бугорка в предстательной части мочеиспускательного канала. Длина расправленного семявыносящего протока около 40-50 см, диаметр 0,4-0,5 мм. Стенка его состоит из наружной фиброзной оболочки, средней мышечной, включающей продольные и круговой слои, гладкомышечных волокон и слизистой оболочки, выстланной призматическим эпителием. Семявыносящий проток хорошо прощупывается благодаря плотной

консистенции своих стенок от хвоста придатка до наружного пахового кольца [Тиктинский, 416с].

Семявыносящий проток – орган, служащий для проведения сперматозоидов от хвоста придатка до ампулы семявыносящего протока, где происходит их накопление [Тиктинский, 416с].

Семенной канатик (*funiculus spermaticus*) – парное анатомическое образование, подвешивающее яичко с придатком, которое располагается в виде тяжа длиной 15-20 см, диаметром 1,5-2,5 см. на протяжении от верхнезаднего края яичка до внутреннего отверстия пахового канала и пальпируется через кожу мошонки паховой области. В состав семенного канатика входят связанные между собой рыхлой клетчаткой семявыносящий проток, яичковая артерия и вена, артерия и вена семявыносящего протока, вены лозовидного сплетения, лимфатические сосуды, а также тонкий фиброзный тяж – облитерированный остаток влагалищного отростка брюшины. Все эти элементы покрыты оболочками семенного канатика, переходящими в оболочки яичка, которые образуются в результате выпячивания передней брюшной стенки в процессе опускания яичка в мошонку. Снаружи семенной канатик покрыт наружной семенной фасцией. Она является продолжением наружной фасцией живота. Под ней залегает фасция мышцы, поднимающей яичко. Под ней залегает фасция мышцы поднимающей яичко. Она отходит от краев поверхностного пахового кольца и покрывает глубже лежащую мышцу, поднимающую яичко, которая происходит из поперечной и косой мышц живота. Под мышцей, поднимающей яичко, расположена внутренняя кремалерная фасция, представляющая собой продолжение поперечной фасции [Тиктинский, 416с].

Предстательная железа (*glandula prostatica*) – непарный железисто-мышечный орган, напоминает по форме усеченный конус, в котором выделяют верхушку, основание, переднюю и заднюю поверхность. Её вес 25 г, вертикальный размер – 3 см, горизонтальный – 4 см, сагиттальный – 2,5 см. Расположена под дном мочевого пузыря, эксцентрично охватывает начальную часть

мочеиспускательного канала и тесно прилежит своим основанием ко дну мочевого пузыря, а верхушкой к мочеполовой диафрагме. Мочеиспускательный канал проходит через предстательную железу от ее основания к верхушке, располагаясь в срединной плоскости, ближе к передней поверхности ее. Передняя поверхность предстательной железы прикрепляется к лобковому симфизу парной лобково – предстательной связкой и отделена от него рыхлой клетчаткой с расположенным в ней венозным предстательным сплетением. Задняя поверхность граничит со стенкой прямой кишки и отделяется от неё лишь тонкой прямокишечно – пузырной перегородкой, являющейся фронтальным листком брюшинно - промежной фасции [Бойко, Борисенко, Быстров, 88с].

Сзади и сверху к предстательной железе прилежат семенные пузырьки, а медиальнее их – семявыносящие протоки. Выводной проток семенного пузырька сливается под острым углом с расширенной частью семявыводящего протока. Образовавшиеся после этого семяизвергающие протоки проникают через заднюю поверхность предстательной железы, направляясь в толще ее вниз, медиально кпереди, открываясь в предстательной части мочеиспускательного канала двумя отверстиями на семенном холмике. Своими закругленными боковыми и нижними поверхностями предстательная железа фиксирована волокнами переднего отдела мышцы, поднимающей задний проход, при сокращении которой предстательная железа подтягивается кверху. Предстательная железа состоит из двух боковых (правая и левая), разделенные между собой бороздкой и одной средней доли (перешеек). Средняя доля расположена между дном мочевого пузыря и задней поверхностью мочеиспускательного канала и обоими семявыносящими протоками [Тиктинский, 416с].

Предстательная железа состоит из 30 – 50 трубчато – альвеолярных желез, между которыми находится соединительная ткань, богатая гладкомышечными волокнами. Железки предстательной железы открываются в предстательную часть мочеиспускательного канала вокруг семенного холмика 20 – 30

выводными протоками. В подслизистом слое предстательной части мочеиспускательного канала располагаются также пре уретральные железы, каждая из которых открывается в просвет мочеиспускательного канала. Снаружи предстательная железа покрыта капсулой, богатой эластическими волокнами содержащей мощные пучки гладких мышц, составляющих кольцевую предстательную мышцу [Михайличенко, 193с., Тиктинский, Калинина 464с].

Предстательная железа – андроген зависимый орган, представляющий около 25 – 35 % плазмы спермы. При уменьшении уровня андрогенов в крови ее секреторная активность значительно снижается. Слабощелочной секрет предстательной железы в норме содержит значительное количество преломляющих цвет зернышек (липоидных телец), которые придают ему опалисцирующий беловатый оттенок. Значительное содержание в секрете предстательной железы спермина придает эякуляту характерный запах. При медленном охлаждении в эякуляте появляются кристаллы фосфата спермина. Фибринолизин и фиброгеназа, являясь мощными протеолитическими ферментами, принимают участие в разжижении эякулята [Долгов, Луговская, Фанченко, 144с].

В предстательной железе так же образуется лимонная кислота, концентрация которой служит показателем функционального состояния ее и своеобразным «андрологическим эквивалентом» эндокринной функции яичек.

В норме концентрация лимонной кислоты в семенной жидкости колеблется от 2,5 до 3,5 ммоль /л [Меньшиков, 960с]. Секрет предстательной железы содержит кислую и щелочную фосфатазы. Отношение содержания кислой фосфатазы и щелочной (фосфатазный индекс) является довольно стабильной величиной. Под действием фосфатазы происходит расщепление холинфосфорной кислоты семенной плазмы на холин и фосфорную кислоту. Спермин, соединяясь с фосфорной кислотой, образует кристаллы фосфорного спермина. Холин оказывает сенсibiliзирующее действие на клетки [Галимов, Аглетдинов, Громенко, Симонова, Иваха с. 38-42]. Простата – специфическая

кислая фосфатаза – изофермент кислой фосфатазы, представляющий собой гликопротеин с молекулярной массой 97 кДа. Существенное влияние на подвижность сперматозоидов и оплодотворяющие свойства эякулята оказывают такие микроэлементы, как железо, магний, марганец и цинк. Их секреция в основном осуществляется предстательной железой. Цинк – важный внутриклеточный микроэлемент, принимающий активное участие в физиологии мужской репродуктивной системы. Центральное действие цинка заключается в угнетении синтеза пролактина, относительном повышении уровня гонадотропных гормонов – ФСГ и ЛГ. Периферическое действие цинка на тестикулярный стероидогенез реализуется путем усиления чувствительности рецепторов клеток Лейдига к гонадотропным гормонам, что стимулирует синтез тестостерона. Цинк принимает участие в сперматогенезе. Цитрат цинка является важным компонентом секрета предстательной железы, улучшающим подвижность сперматозоидов в эякуляте. Концентрация ионов цинка в нормальном эякуляте составляет около 2,08 ммоль/л. Спермин и спермидин, являясь основаниями, поддерживают на постоянном уровне концентрацию водородных ионов. В предстательной железе вырабатываются простагландины, влияющие на сократительную деятельность гладкой мускулатуры.

Простата – специфический антиген (ПСА) – это физиологически экскреторный продукт предстательной железы, гликопротеин с молекулярной массой 36 кДа, относящийся к калликреинам. ПСА является протеазой, уменьшающей вязкость спермы. Верхней границей нормы ПСА у здоровых мужчин является 4 нг/мл. Значительное повышение уровня ПСА в сыворотке крови обнаруживают при раке предстательной железы, а так же при воспалительных заболеваниях и аденоме простаты. В клетках – мишенях предстательной железы происходит метаболизм тестостерона. Приведенные данные показывают, что предстательная железа увеличивает объем эякулята, участвует в разжижении, оказывает буферное и ферментативное действие на эякулят в целом и активизирует движение спермиев. Функционально

предстательная железа тесно связана с семявыводящими путями. Патологические изменения в ней могут приводить к нарушениям репродуктивной и копулятивной функций. Размеры предстательной железы значительно меняются с возрастом. Железистая ткань ее развивается в период полового созревания и дегенерирует у стариков [Кишкун, 800с., Сигалов, 200с]. Семенной пузырек – парный железистый орган. Он имеет веретенообразную форму, длиной 5 см, шириной 2 см, толщиной 1 см. Представляет собой сильно извитую с множественными выпучиваниями трубку и поэтому имеет бугристую поверхность. В расправленном состоянии длина его равна 10-12 см, а диаметр – 0,6-0,7 см. Верхний расширенный закругленный конец семенного пузырька называют основанием. Основание переходит в тело и, суживаясь к низу, заканчивается выделительным протоком, который, соединяясь с семявыносящим протоком, образует семявыбрасывающий проток, проникающий через предстательную железу и открывающийся общим отверстием на каждой стороне семенного бугорка [Миронова, 195с., Симбирцев, Гурин, 210с].

Различают также переднюю и заднюю поверхность. Семенные пузырьки располагаются над предстательной железой латерально от семявыносящих протоков и своей передней поверхностью прилегают ко дну мочевого пузыря, с которым плотно связаны, а задней поверхностью – к передней стенке ампулы прямой кишки. Нижние концы семенных пузырьков сходятся и лежат на основании предстательной железы, верхние расширенные – отстоят на значительном расстоянии, прикрывая собой место вхождения мочеточников в стенку мочевого пузыря.

Семенные пузырьки являются железистыми андроген зависимыми секреторными органами. Секрет семенных пузырьков состоит из вязкой беловато-серой желатиноподобной субстанции, которая после эякуляции разжижается в течение нескольких минут и составляет около 50-60% спермы. Наиболее важной функцией семенных пузырьков является секреция фруктозы,

уровень которой является показателем андрогенной насыщенности организма [Симбирцев, Гурин, 210с].

1.3. Роль половых гормонов в мужском организме

Половые гормоны, биологически активные вещества, вырабатываемые в половых железах и коре надпочечников. Они стимулируют и регулируют половую дифференцировку в раннем эмбриональном периоде, развитие первичных и вторичных половых признаков, функционирование половых органов и формирование специфических поведенческих реакций, а также влияющие на обмен веществ, состояние систем адаптации организма и др. По биологическому действию делятся на андрогены, эстрогены [Е.А. Холодова, 736с].

Синтезируются половые гормоны в основном в стероидобразующих клетках половых желез из общего для стероидов предшественника — холестерина. В яичках образуется в основном мужской половой гормон тестостерон. Биосинтез половых гормонов контролируется гонадотропными гормонами гипофиза. Основным стимулятором стероидобразующих клеток яичка является лютеинизирующий гормон [Дедов, Мельниченко, Фадеев, 432с].

Необходимым условием является участие в этом процессе фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Надпочечники также продуцируют небольшие количества половых гормонов, в основном андрогенов [Кишкун, 800с].

Биологическое действие половых гормонов опосредуется при участии специфических рецепторов, имеющих на поверхности клеток тканей органов-мишеней и обеспечивающих захват молекулы гормона и перенос её внутрь клетки. Органами-мишенями для андрогенов являются мужские половые органы, волосяные фолликулы, расположенные на участках кожи, соответствующих мужскому типу оволосения, мышечная ткань [Дедов, Калинин, 240с., Редькина, Колоды 381 с].

Нарушение гормоно-связывающей активности клеточных рецепторов органов-мишеней ведёт к развитию характерных патологических состояний.

Особенно важную роль в регуляции половой функции играют рецепторы половых гормонов, располагающиеся в клетках гипоталамуса. От концентрации половых гормонов в крови, поступающей к клеткам гипоталамуса, зависит количество продуцируемого этими клетками гонадолиберина. При низкой концентрации половых гормонов в крови биосинтез гонадолиберина увеличивается и соответственно возрастает выделение гипофизом гонадотропных гормонов, стимулирующих стероидообразующие клетки половых желез.

При высокой концентрации половых гормонов в крови синтез гонадолиберина подавляется, а продукция гонадотропных гормонов снижается. Таким образом, осуществляется поддержание гормональной и гаметогенной функции половых желез на уровне, соответствующем норме [Краснова, Макарова 320с].

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — гонадотропный гормон, который участвует в регуляции функционирования половых желез. Вырабатывается и секретируется передней долей гипофиза.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) вырабатывается в передней доле гипофиза под воздействием гипоталамического гонадотропин-либерирующего гормона. Секреция ФСГ происходит в импульсном режиме с интервалами в 1-4 часа. Во время выброса длительностью около 15 минут концентрация ФСГ превышает средний показатель в 1,5-2,5 раза и регулируется уровнем половых гормонов по принципу отрицательной обратной связи. Низкие уровни половых гормонов стимулируют выделение ФСГ в кровь, а высокие – угнетают [Е.А. Холодова, 736с].

В организме мужчин ФСГ способствует развитию и функционированию семенников и семенных канальцев, а также усиливает сперматогенез. Он стимулирует синтез андроген-связывающего белка в клетках Сертоли и помогает «доставлять» тестостерон к придатку яичка — это способствует правильному созреванию сперматозоидов. Также от ФСГ зависит нормальная функция тканей яичка и выработка гормона эстрадиола клетками Сертоли.

По принципу обратной связи тестостерон влияет на гипоталамус и гипофиз, способствуя снижению синтеза ФСГ. Помимо этого, на уровень ФСГ влияет и секретируемый в семенных канальцах ингибин.

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) вырабатывается гипофизом человека под контролем и влиянием гипоталамуса, и его прямая обязанность – регулировать половую сферу человека. Задача данного гормона – стимулировать выработку тестостерона и усиливать его деятельность. Для этого он воздействует на клетки Лейдига в семенниках мужчины, которые и вырабатывают основную массу тестостерона (около 95%) – без него просто невозможно нормальное созревание сперматозоидов у мужчин. Кроме того, он ускоряет образование тех белков, которые отвечают за связывание половых гормонов, улучшает оборот тестостерона в теле человека, в частности, усиливает проницаемость для него семенных каналов [Краснова, Макарова 320с].

Всю схему по передаче команд на выработку тестостерона называют дугой «гипоталамус-гипофиз-яички». Она заключается в том, что гипоталамус, получив сигнал о низком уровне тестостерона в крови человека, отдает команду (в виде выработки гормона гонадолиберина) гипофизу на производство еще 2-х гормонов – фолликулостимулирующего и лютеинизирующего. А уже потом эти 2 гормона воздействуют на клетки Лейдинга в яичках мужчины. Так они стимулируют выработку тестостерона у мужчин.

Обычно анализ на уровень лютропина назначают в случае подозрения на бесплодие и для оценки репродуктивной функции мужчины в целом. В мужской крови уровень ЛГ должен быть примерно на одном уровне [Е.А. Холодова, 736с].

Тестостерон – стероидный гормон из группы андрогенов, вырабатывается яичками, надпочечниками. Участвует в развитии мужских половых органов, вторичных половых признаков, регулирует сперматогенез и половое поведение, а также оказывает влияние на азотистый и фосфорный обмен. Биологическое действие тестостерона наиболее специфично, проявляется в тканях-мишенях, где происходит его избирательное накопление: в придатке яичка, в клетках

семенных канальцев, предстательной железе, семенных пузырьках, гипоталамусе. Синтез и секреция тестостерона регулируется лютеинизирующим и фолликулостимулирующими гормонами гипофиза [Холодова, Мохарт, Данилова, Демитчик, 512с].

Основное воздействие, которое оказывает гормон на мужской организм, связано с половыми особенностями. Полноценное развитие детородного органа, яичек и предстательной железы просто невозможно в отсутствие этого гормона. Кроме того, влияние тестостерона распространяется и на проявление абсолютно всех второстепенных половых признаков, к которым относится волосяной покров на лице и на теле [Редькина, Колоды 381 с].

Пролактин вырабатывается гипофизом. Гормон пролактин регулирует водно-солевой обмен в организме, задерживая выделение воды и соли почками. Пролактин является очень важным для мужского организма. Именно он, в большинстве случаев, определяет, сможет ли мужчина стать отцом или нет. Пролактин не только влияет на мужскую половую функцию, но и принимает участие в иммуностимуляции и укрепления здоровья в целом [Дедов, Мельниченко, Фадеев, 432с].

Пролактин у мужчин способствуют выработке тестостерона, а также образованию и правильное развитие сперматозоидов. При отсутствии стресса пролактин и его уровень находятся в пределах нормы. На уровень пролактина эстроген оказывает прямое влияние. Тем более высокий пролактин, чем более высокий уровень эстрогенов синтезируется в организме.

Функция пролактина в мужском организме:

1. регулирует выделение половых гормонов и сперматозоидов;
2. регулирует половую функцию;
3. принимает участие в иммунных реакциях;
4. регулирует подвижность сперматозоидов.

В норме повышение пролактина происходит во время сна, физической нагрузки, полового акта.

Повышенный пролактин в крови может быть и следствием приема антигистаминных препаратов, эстрогена и некоторых других лекарств.

Постоянно повышенный уровень пролактина в крови называется гиперпролактинемией. Гиперпролактинемия отражает нарушения функции половых желез у мужчин. Поэтому высокий пролактин очень плохо влияет на зачатие. Гиперпролактинемия — одна из ведущих причин бесплодия у мужчин [Старкова, 576с].

Низкий пролактин может быть симптомом недостаточности гипофиза, апоплексии гипофиза. Также снижение уровня пролактина происходит вследствие приема некоторых медицинских препаратов (противосудорожных средств, морфина и др.).

1.4. Витамин D и мужское бесплодие.

Витамин D-группа биологически активных веществ (холекальциферол, эргокальциферол, ситокальциферол, 2,2-дигидроэргокальциферол и другие). Холекальциферол (витамин D₃) синтезируется у человека в коже под действием ультрафиолетовых лучей диапазона «В», а также поступает в организм человека с пищей. Эргокальциферол (витамин D₂) может поступать только с пищей.

Главное назначение витамина D в организме человека — обеспечение всасывания кальция и фосфора из пищи в тонком кишечнике. Согласно ряду клинических исследований, хронический дефицит витамина D у детей раннего возраста связан с высоким риском развития у них в будущем различных заболеваний: сахарного диабета, ожирения, аутоиммунных заболеваний, онкологических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, псориаза, атопических заболеваний, воспалительных заболеваний кишечника.

Кальцитриол (1,25(OH)₂D, продукт метаболизма холекальциферола и эргокальциферола) связывается с рецепторами витамина D (VDR) в тканях и изменяет уровень транскрипции VDR во всём организме.

Кальциферол растворим в жирах. Жиры также необходимы для всасывания этого витамина в кишечнике. Как и другие растворимые в жирах витамины,

имеет свойство накапливаться в жировой ткани. Запасы витамина D, накопленные организмом в течение лета, могут постепенно расходоваться в зимние месяцы.

Регулярное употребление добавок с витамином D способствует облегчению симптомов синдрома раздраженного кишечника.

Норма содержания витамина D в крови: концентрация 25(OH)D более 30 нг/мл (75 нмоль/л), меньшие значения — недостаточность, а менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) — дефицит. Передозировка витамином D возможна, начиная с концентрации 100 нмоль/л, безусловно токсичная концентрация — 200 нмоль/л.

Сегодня выявлена взаимосвязь между низким уровнем витамина D и снижением подвижности морфологически нормальных форм сперматозоидов. Витамин D воздействует на сперматогенез как напрямую, так и опосредованно, влияя на уровень тестостерона [Effect of vitamin D supplementation..., Vitamin D is positively associated with sperm motility...]. Поэтому дефицит витамина D необходимо учитывать при лечении бесплодия у мужчин.

Современный горожанин испытывает агрессивное воздействие окружающей среды, что резко повышает потребность в микроэлементах, антиоксидантах и витаминах. По данным ряда исследований, распространенность дефицита витамина D составляет не менее 43%. Кроме того, современный образ жизни предполагает нахождение в помещении всю светлую часть дня. По последним данным оптимальным уровнем витамина D, положительно влияющим на качество сперматогенеза, является сывороточная концентрация витамина D3 от 30 до 100 нг/мл [1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors...].

С возрастом человеческая кожа прогрессивно теряет способность к синтезу витамина D. Он вырабатывается в организме человека только в определенных условиях: высота солнцестояния над горизонтом 45 градусов, чистое небо или полупрозрачные облака, достаточный по совокупности объем открытой поверхности кожи, подвергаемой инсоляции минимум 2-3 раза в неделю не менее 15 минут.

Метаболизм витамина D

D гормон или витамин D это группа секостероидов, объединенных по принципу химического сходства: Витамин D1 (соединение эргокальциферола и люмистерола в соотношении 1:1); Витамин D2 – эргокальциферол; Витамин D3 – холекальциферол, образующийся в организме животных и человека под действием солнечного света из 7–дегидрохолестерина; именно его рассматривают, как «истинный» витамин D, тогда как другие представители этой группы считают модифицированными производными витамина D; Витамин D4 – дигидротахистерол 22,23–дигидроэргокальциферол; Витамин D5 – ситокальциферол (образуется из 7–дегидроситостерола). Сам по себе он не является собственно витамином в классическом смысле этого термина, поскольку оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов [Николаева, Трехина, Пшеничникова, Сухих, N4 с.2-5, Association of hypogonadism with vitamin D status...].

В нормальных условиях, D–гормон в организме здорового человека образуется ежедневно от 0,3 до 1,0 мкг/сут. [Association of hypogonadism with vitamin D status...]. Первая реакция гидроксилирования осуществляется преимущественно в печени (до 90%) и около 10% – внепеченочно при участии микросомального фермента 25–гидроксилазы с образованием промежуточной биологически малоактивной транспортной формы – 25(OH)D (кальцидол) [Association of hypogonadism with vitamin D status...]. Остальные метаболиты витамина D не могут быть использованы в качестве критерия общего количества, как поступившего с пищей, так и образованного в коже. Эта форма может депонироваться в мышечной и жировой тканях, в качестве «неприкосновенного запаса». Последующая реакция 1 α –гидроксилирования 25(OH)D протекает в основном в клетках проксимальных отделов канальцев коры почек при участии фермента 1 α –гидроксилазы (25–гидроксивитамин D–1 α –гидроксилаза, CYP27B1) [Николаева, Трехина, Пшеничникова, Сухих, N4 с.2-5, Association of hypogonadism with vitamin D status...].

Витамин D естественным образом присутствует лишь в очень ограниченном количестве продуктов питания.

В организме человека он вырабатывается только в определенных условиях, когда ультрафиолетовые лучи солнечного света попадают на кожу. Определенные условия это: высота солнцестояния над горизонтом 45° , чистое небо или полупрозрачные облака, достаточное по совокупности объема открытой поверхности кожи, подвергаемой инсоляции минимум 2-3 раза в неделю не менее 15 минут.

Биологически инертный витамин D, образующийся при пребывании на солнце, получаемый из продуктов питания и в виде добавок к пище, для активации в организме должен пройти два процесса гидроксилирования. Первый происходит в печени и превращает витамин D в 25-гидроксивитамин D [25 (OH) D], также известный как кальцидиол - малоактивная (депо) форма витамина D. Второе гидроксилирование происходит преимущественно в почках и его результатом является синтез физиологически активного 1,25-дигидроксивитамина D [1,25 (OH) $_2$ D] или кальцитриола.

Из всего вышесказанного складывается неутешительная картина в отношении перспектив улучшения репродуктивной функции мужского населения. А именно: все большее количество мужчин репродуктивного возраста имеют избыточный вес или ожирение; они же, как правило, большую часть времени проводят в закрытых от инсоляций помещениях; кроме того, их принципы питания и физической культуры не способствуют улучшению их показателей ИМТ и нормализации уровня андрогенов, что замыкает порочный круг - ожирение - андрогенный дефицит - дефицит витамина D, и в итоге - нарушение репродуктивной функции [Vitamin D in human reproduction..., Vitamin D and fertility..., Vitamin Receptor found in human sperm..., Vitamin D Deficiency...]. При выявлении нарушения репродуктивной функции, особенно в сочетании с избыточной массой тела или ожирением, необходимо определять уровень сывороточной концентрации витамина D и своевременно корректировать его дефицит [Individual testosterone decline...]. Это будет

залогом эффективного лечения ожирений и бесплодия, при условии комплексной терапии всех имеющихся нарушений.

В настоящее время установлено большое число факторов, способных приводить к нарушениям фертильности мужчин. К ним относятся физические и эмоциональные перегрузки, злоупотребление алкогольными напитками и курением табака, пребывание в условиях с высокой температурой окружающей среды; заболевания, сопровождающиеся повышением температуры тела. Кроме того, угнетать сперматогенез могут и некоторые лекарственные препараты (ацетилсалициловая кислота, кофеин, циметидин, колхицин, ингибиторы моноаминоксигеназы, нитрофураны, тестостерон и др.). Тяжелые сопутствующие болезни (сахарный диабет, атеросклероз, печеночная и почечная недостаточность) могут приводить к бесплодию вследствие нарушения метаболизма гормонов и развития копулятивных расстройств [Vitamin D Deficiency...]. Вероятность зачатия зависит от режима половой активности, применения контрацептивов, спермицидов. Все эти факторы следует принимать во внимание при обследовании бесплодных пар и при выборе метода лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования.

В исследованиях участвовало 100 мужчин репродуктивного возраста на основе разработанных руководств ВОЗ по стандартизированному обследованию и диагностике бесплодных пар, наблюдавшихся в Клиническом госпитале «Мать и Дитя» города Тюмени. Наряду с определением в сыворотке крови уровня половых гормонов и витамина D, проведен анализ спермограммы в сочетании с MAR-тестом, которые позволяют выявить фактор сниженной фертильности с иммунологической точки зрения.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Спермограмма.

Эякулят для исследования получают путем мастурбации после 2-3-дневного воздержания [Кишкун, 720с]. При исследовании спермы оценивают объем эякулята, общее количество сперматозоидов, их подвижность и морфологию, определяют рН, вязкость спермы, количество лейкоцитов и другие показатели.

Исследование семенной жидкости

Эякулят желательно собирать в специальных отведенных комнатах, при госпитале и доставлять непосредственно в лабораторию в стерильных одноразовых пластиковых контейнере для биопроб с герметично завинчивающейся крышкой методом мастурбации, что позволяет собрать весь секрет в чистом виде. Хранить сперму следует в термостате при +37°С, чтобы избежать отрицательного воздействия холода на подвижность сперматозоидов [Миронова, 195с., Артифесков, 109 с].

Макроскопическое исследование.

Объем. В норме у здорового пациента после 4-7 – дневного полового воздержания объем эякулята колеблется от 1,5 до 5 мл. но бывают значительные колебания. Он зависит от количества секрета, придатков яичек, семявыносящих протоков, семенных пузырьков, предстательной железы, желез уретры. Объем спермы менее 1,5 мл (при условии, что эякулят собран полностью) указывает на нарушения в добавочных половых железах. Это чаще

всего обусловлено недостатком стероидных (андрогенов) либо гонадотропных гормонов.

Запах. Эякулят имеет характерный запах, который сравнивают с запахом цветов каштанов. Этот запах он приобретает при присоединении секрета предстательной железы. Отсутствие характерного запаха указывает на отсутствие секрета предстательной железы. Гнилостный запах эякулят приобретает при гнойно-воспалительных процессах в простате, семенных пузырьках и зависит от продуктов жизнедеятельности микрофлоры, вызвавшей воспалительный процесс [Долгов, Луговская, Фанченко, 177с]. Гнилостный запах может появиться при длительном хранении эякулята также за счет продуктов жизнедеятельности микрофлоры.

Цвет. Описание цвета проводится сразу после разжижения или через 1 час после эякуляции.

Нормальный эякулят мутный, молочно-белого или серовато-желтого цвета. Степень мутности зависит от количества сперматозоидов. Если количество сперматозоидов снижено, эякулят более прозрачный. При азооспермии эякулят, как правило, бывает прозрачным. Если в эякуляте присутствуют эритроциты, образец приобретает розовый, красный или красновато-коричневый оттенок (гемоспермия) что указывает на патологический процесс, в предстательной железе и семенных пузырьках. При большом содержании лейкоцитов эякулят приобретает желтовато-зеленый цвет (лейкоспермия или пиоспермия) [Меньшиков, 960с].

Разжижение – сперма, полученная при эякуляции, густая и вязкая. Разжижение эякулята при комнатной температуре должно наступить в течение 60 мин. Увеличение времени разжижения связано с недостаточным содержанием в секрете предстательной железы ферментов – фибринолизина и фиброгеназы. Вязкость определяется через 1 час после получения эякулята. Чтобы определить вязкость разжиженного эякулята, необходимо опустить в него стеклянную палочку, а затем поднять и измерить длину образующейся нити. В норме ее длина не должна превышать 2 см. В эякуляте с повышенной

вязкостью образуется нить длиной более 2 см. Определение вязкости имеет большое значение при уменьшении подвижности сперматозоидов. Считают, что повышенная вязкость эякулята и наличие в нем слизи снижают скорость движения сперматозоидов.

Реакция (рН). Реакция эякулята в норме слабощелочная или щелочная, рН колеблется в диапазоне 7,2-8,0. Щелочную реакцию сперме придает секрет бульбоуретральных желез. Относительную стабильность рН семенной жидкости создают фосфаты и карбонаты, выделяемые семенными пузырьками. Постоянная слабощелочная реакция среды обеспечивает активную подвижность сперматозоидов [Кишкун, 800с].

Микроскопическое исследование

Микроскопия выполняется после полного разжижения, не позже чем через 60 минут. Концентрация сперматозоидов и их подвижность определяется специальной программой «SCA подвижность». В камеру Маклера вносим 10мкл эякулята, смотрим на увеличении $\times 10$, используя контрастер Хоффмана и подняв конденсор (после серого цвета, рассматриваемые объекты имеют объем). Оцениваем общую картину; количество сперматозоидов считается в 10 малых квадратах, подвижность, наличие агглютинатов, агрегатов, эпителиальных клеток, эритроцитов и лейкоцитов. Далее открываем программу «SCA подвижность», выставляем освещенность поля так, чтобы его цвет совпадал с цветом рамки вокруг поля. Находим поле вне сетки камеры, выставляем нужную резкость и клавишей «пробел» делаем фото, меняем поле и так , пока общее количество сосчитанных сперматозоидов будет равно 500 и более. Затем переходим во вкладку «результаты», смотрим концентрацию (млн\мл); количество прогрессивно подвижных(PR%); количество непрогрессивно подвижных(NR%); количество неподвижных (IM%). Если в камере встречаются единичные сперматозоиды, выставляется заключение «Криптозооспермия», с указанием общего числа найденных сперматозоидов (например-0,005). Если сперматозоиды не обнаружены во всей камере Маклера и в нативном препарате, выставляется заключение «Азооспермия».

Оценка морфологии производится на предварительно окрашенных стеклах CELL-UV; на стекло наносится 10 мкл эякулята и плотно прижимается покровным стеклом. Препарат микроскопируется через 15 минут (иммерсия, увеличение $\times 100$) считается на 100 клеток: патология головки, шейки, хвоста, цитоплазматические капли и нормальная морфология. (Рис.1, приложение 2)

Наиболее частая терминология при оценке показателей спермограммы:

1. нормоспермия - показатели в пределах нормы;
2. аспермия - отсутствие эякулята (объем спермы 0 мл);
3. азооспермия - отсутствие сперматозоидов в эякуляте;
4. олигозооспермия - сперматозоидов менее 15млн/мл;
5. астенозооспермия - менее 40% количество прогрессивно подвижных(PR%)+ количество непрогрессивно подвижных(NR%);
6. тератозооспермия - менее 4% сперматозоидов нормальной морфологии;
7. олигоастенотератозооспермия - сочетание трех вариантов патологии.

2.2.2.Проведение MAR-теста (смешанный антиглобулиновый тест)

MAR-тест (смешанный антиглобулиновый тест, mixed antiglobulin reaction, MAR-test) - это способ диагностики, который позволяет выявить фактор сниженной фертильности с иммунологической точки зрения. При помощи MAR-теста определяют процент сперматозоидов, которые связаны с антителами классов IgG и IgA - прямой MAR-тест и титром антиспермальных антител (АСАТ) в биологических жидкостях (спермоплазма, плазма крови) - непрямой MAR-тест. Это исследование представляет собой международно признанный стандарт диагностики АСАТ. MAR-тест дает возможность идентифицировать подвижные половые клетки (которые в спермограмме определяются как нормальные), непригодными или пригодными для оплодотворения. Основана такая диагностика на смешанных реакциях агглютинации. Положительный результат в данном случае свидетельствует о серьезной проблеме. Об иммунном бесплодии (которое обнаруживает MAR тест) говорят в случаях, когда большинство активных спермиев подвергается

действию антиспермальных антител - иммуноглобулинов класса G и A (IgG и IgA). Антитела IgA вырабатываются местно в придатках и яичках, IgG поступают в репродуктивный тракт из крови, они атакуют сперматозоиды и формируют вокруг них антиспермальную оболочку.

На предметное стекло вносится последовательно, с перемешиванием; 10мкл эякулата + 10мкл реагента + 10мкл латекса, накрываем покровным стеклом. Микроскопировала через 3минуты. Оценивала результат на 100 клеток считаются свободно подвижные сперматозоиды и сперматозоиды, прикрепленные к латексным шарикам. При количестве подвижных прикрепленных сперматозоидов более 50% выставляется заключение MAR-тест положительный, прикрепление головка/шейка/хвост. При количестве подвижных прикрепленных сперматозоидов менее 50% выставляется заключение MAR –тест отрицательный [Antisperm antibody detection..., Detection of antisperm antibodies...].

Сочетание спермограммы и MAR -теста является эффективным способом диагностики мужского бесплодия, поскольку эти два исследования дают возможность выявить любой вариант понижения фертильности спермы. Выполненные по всем правилам анализы с расшифровкой андролога дают полную информацию о причинах бесплодия. На их основании можно достоверно оценить шансы мужчины на зачатие ребенка естественным путем и в случае необходимости назначить мужчине лечение для улучшения качества спермы [Николаева, Трехина, Пшеничникова, Сухих, N4 с.2-5, Antisperm antibody detection..., Detection of antisperm antibodies...].

2.2.3. Иммунохимический метод исследования (СМИА)

Иммунохимический анализ это лабораторное исследование, которое является отложенным одноступенчатым иммуноанализом на основе конкурентного связывания для количественного определения гормонов и витамина Д в сыворотке крови человека с использованием технологии хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (СМИА) с применением гибких протоколов

анализа, обеспечивает прекрасную чувствительность при низких значениях аналита и расширяет диапазон линейности. (Рис.2., приложение 2)

Исследование сыворотки крови проводили на анализаторе «ARCHITECT i1000SR» производитель США

Биологические принципы процедуры, на примере гормона тестостерона.

Смешивали образцы, разбавителя теста и микрочастиц, сенсibilизированные антителами к тестостерону (овечьими, моноклональными). Тестостерон, присутствующий в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами к тестостерону. После инкубации к реакционной смеси добавляется акридин-меченый конъюгат тестостерона.

После дальнейшей инкубации и промывки к реакционной смеси добавлялся претриггерный и триггерный раствор.

Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измерялась в относительных световых единицах (RLU).

Между количеством тестостерона, присутствующим в образце, и RLU, детектированными оптикой системы ARCHITECT iSystem, существует обратная зависимость. Концентрация тестостерона определяется с использованием стандартной кривой, созданной по результатам анализа калибраторов с известными концентрациями тестостерона.

Реагенты.

Микрочастицы, сенсibilизированные антителами к тестостерону (овечьими, моноклональными) в BIS-TRIS-буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором.

Минимальная концентрация: 0,1% твердого вещества.

Акридин-меченый конъюгат тестостерона в BIS-TRIS-буфере с сурфактантным стабилизатором. Минимальная концентрация: 6,5 нмоль/л.

Нормы и единицы измерения на «ARCHITECT i1000SR»

Репродуктивная панель:

Тестостерон (1,63-34,0нмоль/л)

ЛГ (0,57-12,07мМе/мл)

ФСГ (0,95-11,95мМе/мл)

Пролактин (3,46-19,4нмоль/л)

Метаболическая панель:

25-ОН Vitamin D (Менее20 нг/мл дефицит витамина Д, 21-30 нг/мл недостаточность витамина Д, более 30 нг/мк адекватный уровень).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мужское бесплодие (инфертильность, стерильность)— это неспособность к оплодотворению женщины независимо от возможности совершения полового акта.

Мужское бесплодие – это нарушение мужской репродуктивной функции, которое выражается в количественном или качественном изменении сперматозоидов. Их либо слишком мало, либо они слишком слабы, чтобы достигнуть яйцеклетки и оплодотворить ее. Если мужчина никогда не был способен к оплодотворению, бесплодие называют первичным, в тех случаях, когда от него раньше наступали беременности, называют вторичным. Из таблицы 1 видно, что 67% мужчин в возрасте от 21-40 имеют первичное бесплодие, и 33% пациента в возрасте 31-50 лет ставят диагноз вторичное бесплодие. Но далеко не всегда ситуация безнадежна. При правильно выбранной терапии каждый четвертый мужчина после лечения может зачать ребенка.

Таблица 1

Частота мужского бесплодия у обследованных мужчин

Мужское бесплодие	Общее число пациентов (%) n=100	Возраст		
		21-30лет	31-40лет	41-50лет
Первичное	67%	32%	30%	5%
Вторичное	33%	2%	18%	13%

Современный горожанин испытывает агрессивное воздействие окружающей среды, что резко повышает потребность в микроэлементах, антиоксидантах и витаминах. По данным ряда исследований, распространенность дефицита витамина D составляет не менее 43%. Кроме того, современный образ жизни предполагает нахождение в помещении всю светлую часть дня. По последним данным оптимальным уровнем витамина D, положительно влияющим на

качество сперматогенеза, является сывороточная концентрация витамина D3 от 30 до 100 нг/мл.- 24 пациента.

Таблица 2

Распределение обследованных мужчин в зависимости от уровня витамин D

Витамин D Нг/мл	Общее число пациентов(%) n=100
Менее 20 нг\мл дефицит	43%
21-30 нг\мл недостаточность	33%
Более 30нг\мл нормальный уровень	24%

Следующим этапом было количественное определение уровня половых гормонов в сыворотке крови. Забор крови из вены осуществлялся с 9 до 11 часов натощак. Сыворотку отделяли путем центрифугирования.

Таблица 3

Нормальные показатели уровня половых гормонов в сыворотке крови

Показатель	Норма
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	0,95-11,90 МЕд/мл
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	0,57 – 12,00 МЕд/мл
Пролактин	3,46-19,40 нг/мл
Тестостерон	12,00 - 34,00 нмоль/л

Координация и регуляция сперматогенеза осуществляется при постоянном взаимодействии гипоталамуса с гипофизом и яичками.

Фолликулостимулирующий гормон гипофиза регулирует функцию половых желез, способствует росту семявыводящих канальцев. Также этот гормон индуцирует выработку и созревание сперматозоидов и увеличивает содержание тестостерона в крови.

У большинства обследованных пациентов уровень ФСГ в пределах нормы (рис.1, приложение 3), 2% мужчин имели повышенный уровень ФСГ. Фолликулостимулирующий гормон является основным тропным гормоном функционирования клеток Сертоли и индукции сперматогенеза. Как отмечают некоторые авторы, ухудшение сперматогенеза происходит вследствие нарушения функций клеток Сертоли, что приводит к увеличению секреции фолликулостимулирующего гормона [Гринь, 160с]. Повышение уровня ФСГ – важный маркер неблагоприятного состояния семенной ткани яичек.

Лютеинизирующий гормон у мужчин регулирует работу яичек, повышает проницаемость семявыводящих канальцев для тестостерона и способствует его выработке, влияет на созревание сперматозоидов.

Основной клеткой-мишенью для лютеинизирующего гормона является клетка Лейдига, синтезирующая тестостерон.

Уровень ЛГ обследованных мужчин, в пределах нормы, за исключением 1% мужчин (рис.2, приложение 3) концентрация гормона выходит за пределы нормы. Как говорилось ранее, повышенный уровень ЛГ может угнетать функцию клеток Лейдига.

Пролактин у мужчин регулирует сперматогенез и выработку гормона тестостерона.

У большинства обследованных пациентов уровень пролактина входит в пределы нормы (рис.3 приложение 3). И лишь у 2% мужчин, пролактин превышает верхнюю границу нормы. Уровень пролактина может быть повышен в связи с увеличением выработки эстрогенов. Гиперпролактинемия у мужчин приводит к ухудшению репродуктивной функции и может вызвать бесплодие.

Тестостерон в большинстве случаев в пределах нормы. У 5% обследованных мужчин тестостерон ниже границы нормы. Низкий уровень в крови главного мужского гормона – одна из частых причин бесплодия. Существует множество причин, по которым секреция тестостерона может снизиться. (Рис.4 приложение 3.)

Наиболее частые из них: поражение яичка вследствие инфекционного процесса, травмы или операции, ожирение, аномалии развития половых органов, приём лекарственных препаратов, воздействие токсических веществ. Выработка тестостерона может уменьшиться при многих заболеваниях: циррозе печени, почечной недостаточности, туберкулезе, язвенном колите. Секретция этого гормона неизбежно уменьшается с возрастом.

Так же у 3% пациентов наблюдается повышенный уровень гормона, что может свидетельствовать о повышенной активности щитовидной железы. Повышение уровня тестостерона наблюдается редко. Такое случается при появлении гормон продуцирующих новообразований яичка, надпочечников, гипофиза.

Для диагностики мужского бесплодия, большое значение имеет заключение спермограммы в сочетании с MAR-тестам.

Наиболее частая терминология при оценке показателей спермограммы:

1. нормоспермия - показатели в пределах нормы;
2. аспермия - отсутствие эякулята (объем спермы 0 мл);
3. азооспермия - отсутствие сперматозоидов в эякуляте;
4. олигозооспермия - сперматозоидов менее 15млн/мл;
5. астенозооспермия - менее 40% количество прогрессивно подвижных(PR%)+ количество непрогрессивно подвижных(NR%);
6. тератозооспермия - менее 4% сперматозоидов нормальной морфологии;
7. олигоастенотератозооспермия - сочетание трех вариантов патологии.

Нормальные показатели спермограммы [9].

Показатель	Норма
Объем	Не менее 1,5 мл.
Концентрация сперматозоидов	Не менее 15млн/мл
Прогрессивно подвижных(PR%)	Не менее 32%
Непрогрессивно подвижные(NR%)	Не менее 10-20%
Неподвижные (IM)	Не более 20 %
Общая подвижность (PR% + NR%)	Не менее 40%
Морфология сперматозоидов	Нормальные формы не менее 4%
pH	7,2-8,0
Время разжижения	До 60 мин.
Лейкоциты	3-5 в п.з.

Далее было проведено исследование эякулята (табл.5). Эякулят для исследования получали путем мастурбации после 3-4 дневного полового воздержания. Почти у всех мужчин были обнаружены отклонения показателей спермы.

Из данных таблицы видно, что объем эякулята ниже нормы олигоспермия, определяется у 8% обследованных мужчин. Количество сперматозоидов в эякуляте менее 15 млн/мл олигозооспермия, наблюдается у 13% мужчин. Количество прогрессивно подвижных (PR%)+количество непрогрессивно подвижных(NR%) менее 40% сперматозоидов в эякуляте – астенозооспермия составила 16% пациентов.

Менее 4% сперматозоидов нормальной морфологии - тератозооспермия, определилась у 33% обследованных мужчин. Олигоастенотератозооспермия-сочетание трех вариантов патологии, наблюдается у 18% мужчин и 3% мужчин получили заключение спермограммы, азооспермия- отсутствие сперматозоидов в эякуляте.

Таблица 5

Распределение обследованных мужчин в зависимости от заключения спермограммы

Заключение спермограммы	Общее число пациентов (%) n=100
Нормозооспермия	9%
Олигоспермия	8%
Олигозооспермия	16%
Астенозооспермия	18%
Тератозооспермия	33%
Сочетаная Олигоастенотератозооспермия	13%
Азооспермия	3%

На следующем этапе была проведена оценка MAR-теста, это способ диагностики, который позволяет выявить фактор сниженной фертильности с иммунологической точки зрения. При помощи MAR-теста определяют процент сперматозоидов, которые связаны с антителами классов IgG.

Таблица 6

Распределение обследованных мужчин в зависимости от результата MAR-теста

MAR-тест.	Общее число пациентов(%) n=100
Больше 50% положительно	17%
10%-40% иммунная реакция	34%
Меньше 10% отрицательно	49%

Из таблицы 6 видно, что 49% обследованных мужчин получили отрицательный результат. У 34% пациентов, MAR - тест от 10%-40% имеется иммунная реакция, наступление оплодотворения возможно, но присутствует какая-то иммунная реакция. Высокое содержание IgG возникают примерно через 2 недели после нарушения ГТБ и остаются до года. Кроме этого

причиной развития антиспермального иммунитета могут быть урогенитальные инфекции, которые вызывают перекрестный иммунитет.

Положительный результат у 17% обследованных мужчин. В данном случае свидетельствует о серьезной проблеме. Об иммунном бесплодии говорят в случаях, когда большинство активных спермиев подвергается действию антиспермальных антител - иммуноглобулинов класса G. IgG поступают в репродуктивный тракт из крови, они атакуют сперматозоиды и формируют вокруг них антиспермальную оболочку.

Таблица 7

Показатели гормонального статуса у обследованных мужчин с дефицитом

Показатели	Нормальный уровень витамина D (более 30 нг\мл) n=24	Дефицит витамина D (менее 20 нг\мл) n=43
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	5,60±1,20	4,10±0,23
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	4,40±0,45	3,70±0,27
Пролактин	17,60±1,20	16,40±1,90
Тестостерон	24,80±1,26	19,01±1,06*

Примечание: n – объем выборки;

Достоверность различий показателей в зависимости от уровня концентрации витамина D: * - $p < 0,05$

У 43 обследованных мужчин с дефиците витамина D менее 20 нг\мл, отмечается снижение уровня тестостерона, и другие показатели гормонов в пределах норма, но все же ниже чем при нормальном уровне более 30 нг\мл. витамина D.

У 24 мужчин с нормальным уровнем витамина D более 30 нг\мл, гормональный статус лучше.

Показатели спермограммы у обследованных мужчин с дефицитом витамина D

Патология		Нормальный уровень витамина D (более 30 нг\мл) n=24	Дефицит витамина D (менее 20 нг\мл) n=43
Показатели			
Объем спермы (1,5-3мл.)		2,53±1,54	2,26±0,63
Количество сперматозоидов(60- 200млн.)		70,29±32,61	65,26±41,30*
Характеристика	Хорошо подвижные (40%)	37,70±14,98	25,02±15,74*
	Слабо подвижные (4-30%)	32,16±18,97	23,96±12,03
	Неподвижные (0-14%)	38,84±17,89	38,34±12,35
рН (7,2-8,0)		7,91±0,12	7,90±0,19
Время разжижения (10- 60мин.)		32,50±7,45	33,90±6,05
Нормальные формы не менее 4%		3,21±0,12	2,80±0,06*

Примечание: n – объем выборки;

Достоверность различий показателей в зависимости от уровня концентрации витамина D: * - $p < 0,05$

Из данных таблицы видно, что объем эякулята при дефиците витамина D и нормальных показателей витамина D, в пределах нормы. Количество сперматозоидов в эякуляте в обеих группах в норме, но приближается к нижней границе нормы. Количество хорошо подвижных сперматозоидов в эякуляте при нормальном уровне витамина D 37,70% у обследованных мужчин с дефицитом витамина D 25,02% что меньше нормы почти в два раза. Число слабо подвижных сперматозоидов у пациентов с дефицитом витамина D в

пределах нормы, у пациентов с нормальным уровнем витамина D выше нормы. Морфология сперматозоидов, нормальных форм не менее 4%, снижена в обеих группах, но при нормальном уровне витамина D более 30 нг\мл все же выше.

Таблица 9

Распределение обследованных мужчин в зависимости от заключения спермограммы

Заключение спермограммы	Общее число пациентов (%) n=100	Нормальный уровень витамина D (более 30 нг\мл) n=24	Дефицит витамина D (менее 20 нг\мл) n=43
Нормозооспермия	9%	5%	2%
Олигоспермия	8%	1%	2%
Олигозооспермия	16%	3%	8%
Астенозооспермия	18%	3%	5%
Тератозооспермия	33%	6%	18%
Сочетаная Олигоастенотератозооспермия	13%	5%	7%
Азооспермия	3%	1%	1%

У обследованных мужчин с бесплодием при дефиците витамина D менее 20 нг\мл, отмечается в 2 раза чаще, снижение объёма, концентрации сперматозоидов и нарушение морфологии половых клеток, чем у пациентов в нормальном уровне витамина D. Поэтому дефицит витамина D необходимо учитывать при лечении бесплодия у мужчин.

ВЫВОДЫ

1. У обследованных пациентов с диагнозом мужское бесплодие, частота первичного бесплодия составила 67% мужчин в возрасте от 21-40 лет, и вторичное бесплодие у 33% пациентов в возрасте 31-50 лет.
2. В ходе анализа антиглобулинового теста (MAR-тест) у 17% обследованных мужчин выявлено снижение иммунологической фертильности, следовательно, иммунное бесплодие.
3. Большая часть обследованных имели недостаток или дефицит витамина D, и только 24% пациентов имели оптимальный уровень витамина D.
4. У обследованных пациентов с бесплодием уровень половых гормонов в большинстве случаев характеризовался нормальными показателями. За исключением 5% мужчин, у которых уровень тестостерона был ниже границы нормы.
5. У обследованных мужчин с дефицитом витамина D (менее 20 нг\мл), зарегистрировано снижение общей концентрации половых клеток и хорошо подвижных сперматозоидов, а также нарушение их морфологии. У мужчин с дефицитом витамина D (менее 20 нг\мл), зарегистрированы более низкие значения уровня тестостерона, чем у мужчин с нормальным уровнем витамина D.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.

1. Antisperm antibody detection on the surface of the living spermatozoa. / M.A.Nikolaeva, L.N.Terekhina, T.J.Pshenichnikova, G.T. Sukhikh // J. of. Reprod. immunology, suppl., 1989.P1457-1464.
2. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. EMAS study group. /Lee DM, Tajar A, Pye SR [et al.] //Eur J Endocrinol 2012.V.166.P.77–85
3. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men./ Nimptsch K, Platz EA, Willett WC, Giovannucci E. // Clin Endocrinol (Oxf) 2012.V.77.P.106–118
4. Cardioprotection by Low-dose of Estrogen and Testosterone at the Physiological Ratio on Ovariectomized Rats During Ischemia / Fu L, Liu Y, Wang J, Sun Y, [et al.] /Reperfusion Injury // J Cardiovasc Pharmacol. 2017. V.70N.2.P.87-93.
5. Clinical and statistical analysis of male infertility //Hum. Reprod. 1993. V. 8. suppl.1. N 74 (без соавторов)
6. Detection of antisperm antibodies on the surface of living spermatozoa by flow cytometry. / G.T. Sukhikh, M.A. Nikolaeva, L.N.Terekhina, T.J. Pshenichniko //In: "VII World Congre; on human reproduction. Abstracts." Finland, 1990. P.384
7. Detection of antisperm antibodies on the surface of living spermatozoa using flow cytometry: preliminary study./Nikolaeva M.A. Kulakov V.I., Terekhina L.N., Pshenichnikova
8. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. / Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. //Am J ClinNutr. 2010 Sep.V.72N.3.P.690.
9. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. /Pilz S, Frisch S, Koertke H [et al.] // Horm Metab Res 2011.V43.N.5.P. 223
- 10.Erectile dysfunction and testosterone deficiency as cardiovascular risk factors/ Hackett G, Kirby M.Int J Clin Pract. 2018. V.72.N.2.

11. Holick M.F. Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008. V.624. P.1-15
12. Individual testosterone decline and future mortality risk in men / Holmboe SA, Skakkebaek NE, Juul A, Scheike T, [et al.] // *Eur J Endocrinol.* 2018. V.178N.1.P.123-130.
13. Lerchbaum E., Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review // *European Journal of Endocrinology* 2012. V.166 P.765–778.
14. Michael F., Holick M.D., Ph.D. Vitamin D Deficiency. // *N Engl J Med* 2007. P.123
15. Mosekilde L. Vitamin D and the Elderly. // *Clin Endocrinol.* 2005 V.623. P. 265-281
16. Pilz S. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men // *Horm Metab Res.* 2019. V.10. P.225
17. T. J., Sukhik B.T. // *Fer til Steril.* 1993. V. 59, P. 639-644
18. Vitamin Receptor found in human sperm. / Corbett ST, Hill O, Nangia AK. // *Journal of Urology* 2016. Dec., V. 68. N.6. P.1345.
19. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. / Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jessen TE, Nielsen JE, Joensen UN, Olesen IA, Petersen JH, Juul A, Dissing S, Jørgensen N. // *Human Reproduction* 2011 V. 26 P.1307–1317.
20. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract / M. Blomberg Jensen, J. Nielsen, A. Jørgensen [et al.] // *Hum Reprod* 2010. V.25. N. 11. P. 1303.
21. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. / Panagiotis A., Spyridon Karras, Dimitrios G. Goulis. // *Int J Clin Pract.* 2013 Mar. V67N3. P.225
22. Vitamin D and fertility: a systematic review. / Elisabeth Lerchbaum, Barbara Obermayer-Pietsch // *European Journal of Endocrinology* 2012 V.166. P.765-778

23. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review/ Trummer C, Pilz S, Schwetz V, Obermayer-Pietsch B [et al.] // *Endocr Connect.* 2018.V. 7.N.3.P.95-113.
24. Walters MR. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in the seminiferous tubules of the rat testis increase at puberty. // *Endocrinology* 1984.V/ 114.P.2167.
25. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th ed. World Health Organization 2010.
26. Акунц К.Б. Актуальные вопросы бесплодия в браке. – Ереван: Снастан, 2008. 182с
27. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. Нарушение половой и репродуктивной функции у мужчин. – М.: Литтерра, 2006. 188 с.
28. Артифесков С.Б. Мужское бесплодие: принципы диагностики, лечение, профилактика. – Мужское здоровье, Кисловодск: 2007. 109с.
29. Башмакова М.А. Лабораторная диагностика генитальных инфекций. Проблемы репродукции. 2000. №1. Том 6. С. 20 – 24.
30. Бойко Н.И., Борисенко Ю.А., Быстров А.А. Сексология и андрология. – К.: Абрис, 2007. 88с.
31. Винаров А.З., Роживанов Р.В. Влияние терапии трансдермальным препаратом тестостерона на качество жизни мужчин с андрогендефицитом и хроническим простатитом в условиях рутинной клинической практики // *Урология.* 2018. № 1. С. 71-76.
32. Витамин D и мочекаменная болезнь./ Калининко С.Ю., Пигарова Е.А., Гусакова Д.А., Плещева А.В., // *Concilium* 2012
33. Выявление антиспермальных антител на поверхности живых сперматозоидов методом проточной цитофлуориметрии. / Николаева М.А., Трехина Л.Н., Пшеничникова Т.Я., Сухих Г.Т. // *Вюлл. зга пер. биол. и мед.* 1990. №4. С.2-5
34. Гормональный статус мужчины и значение его исследования в урологической и андрологической практике /М.М.Туйгунов, А.Р.Мавзютов, В.З.Галимзянов, А.Г. Шмергельский, Д.С. Громенко //

- Сборник трудов Республиканской конференции, посвященной 65-летию кафедры общей хирургии.– Уфа, 2000. С. 280-281.
35. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. Практическая урология. – М.: Медфорум, 2012. 352с.
36. Гринь Е.А. О чем говорят анализы. – Эксмо-Пресс, 2010. 160с.
37. Громенко Д.С., Громенко Ю.Ю. Идиопатическое мужское бесплодия у пациентов с эректильными расстройствами. Врачебное сословие.– М.: 2006. №7. С. 37-40.
38. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: ГЕОТАР – Медиа, 2017. 432с.
39. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. - М.: Практическая медицина, 2006. 240 с.
40. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция./ Марова Е.И., Родионова С.С., Рожинская Л.Я., Шварц Г.Я. Альфакальцидол (Альфа–Д3) в профилактике и лечении остеопороза. Метод рекомендации. М.: 1998. 35с.
41. Долгов В.В., Луговская С.А., Фанченко С.А. Амбулаторная диагностика мужского бесплодия. –М.: ООО «Издательство Триада», 2006.С.21-29.
42. Ингерлейб М.Б. Анализы. Полный справочник. – М.: АСТ: Астрель Полиграфиздат, 2012. 416с.
43. Каган С.А. Патология сперматогенеза. – СПб .: Медицина, 2009. 120с
44. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. – М.: Практическая медицина, 2009. 999с.
45. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 800с.
46. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика. Учебное пособие для медицинских сестер. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 720с.
47. Клименко И.А., Бялик В.В. Урология. – Киев: 2007. №.11. 98 с.
48. Кост Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. – М.: Медицина, 1975. 209с

- 49.Краснова С.А., Макарова П.Г. Гормональная терапия. Не навреди. – М.: Эксмо, 2017.320с.
- 50.Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Медицинские лабораторные анализы. – М.: Триада-Х, 2000.312с.
- 51.Лопаткин Н.А., Доренко А.Ф., Горюнов В.Г. Урология. – М.: Медицина, 2005. 496с.
- 52.Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. – М.: Медицина, 2008. 304с.
- 53.Люлько Е.А., Кондрат П.С., Боржиевский Ц.К. Варикоцеле и функция яичек. Урология и нефрология. 2008.С.101-107
- 54.Макаров Н. П.WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen – 5th ed- Изд-во «Капитал принт» Москва: 2012.240с
- 55.Медведев В.В., Волчек Ю.З. Клиническая лабораторная диагностика.– СПб.: Гиппократ, 2006. 360с.
- 56.Меньшиков В.В. Клиническое руководство по лабораторным тестам. – М.: Издательство «ЮНИМЕД-пресс», 2003.960с.
- 57.Миронова И.И. Общеклинические исследования (моча, кал, ликвор, эякулят). – М.: 2005.195с.
- 58.Михайличенко В.В. Бесплодие у мужчин. – СПб.: 2010.193с.
- 59.Мужчины с уретрогенной инфекцией, осложненных половыми расстройствами / В.Н.Павлов, В.З.Галимзянов, А.А.Казихинуров, Д.С. Громенко, А.А.Измайлов, Г.Н.Чингизова, А.А.Загидуллин // Мужское здоровье и долголетие. Материалы 4-го Российского научного форума. – М.: 2006. С. 98-99.
- 60.Нерсеян Р.А. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью.— 4-е издание. — М.: Изд-во "МедПресс", 2011.144 с.
- 61.Патогенез патоспермии при поражении придатков яичек у инфертильных мужчин / Ш.Н. Галимов, Р.Р. Фархутдинов, Д.С. Громенко, З.Х. Хамзина // Мужское здоровье и долголетие. Материалы 4-го Российского научного форума. – М.: 2006. С. 32.

62. Пшеничникова Т.Я. Бесплодие в браке – М.: Медицина, 2011. 766с.
63. Сегал А.С. Заболевания половой системы мужчин. – Москва: 2010. 321с.
64. Сигалов А.В. Амбулаторно – поликлиническая андрология. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород. 2003. 115с.
65. Симбирцев С.А., Гурин Н.Н. Общая врачебная практика. – СПб.: 1996. 210с.
66. Современные принципы классификации и диагностики мужского бесплодия. // Вестник акушера-гинеколога. М.: 1992. №4. С.4-7 (без соавторов)
67. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. – СПб.: Питер, 2012. 576с.
68. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. – Издательство «Эксмо», 2016. 240с.
69. Тер-Ованесов Г.В. Андрологические аспекты бесплодного брака. – М.: НЦАГ и ПРАМН, 2010. 230с.
70. Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология. – СПб.: Медиа Пресс, 2009. 464 с.
71. Тиктинский О.Л. Руководство по андрологии. – СПб.: Медицина, 2017. 416с.
72. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Заболевания предстательной железы. Руководство. – СПб: Питер, 2006. 464с.
73. Холодова Е.А. Клиническая эндокринология – М.: МИА 2011. 736с.
74. Холодова Е.А., Мохарт Т.В., Данилова Л.И., Демитчик Е.П. Справочник по клинической эндокринологии. - Минск: Беларусь, 2004. 512с.
75. Экологические факторы и снижение риска репродуктивному здоровью в Республике Башкортостан: роль СМИ, перспективы сотрудничества / Ш.Н.Галимов, Э.Ф.Аглетдинов, Д.С.Громенко, Н.И.Симонова, В.И.Иваха // Экология. Бизнес. СМИ: Сборник материалов Башкирской республиканской конф.- Уфа: НИИБЖДРБ, 2011. С. 38-42.

76. Эндокринология. Справочник практикующего врача: перевод с англ. А.Н. Редькина, Д.Е. Колоды/под ред. Г.А. Мельниченко - М.: Литтера, 2005 - 381с.
77. Юнда И.Ф. Болезни мужских половых органов. – Киев: Здоровья, 1989. 27с.

МОРФОЛОГИЯ ПОЛОВЫХ КЛЕТОК



Рис.1.1 Цитоплазматические капли (WF10 x100)

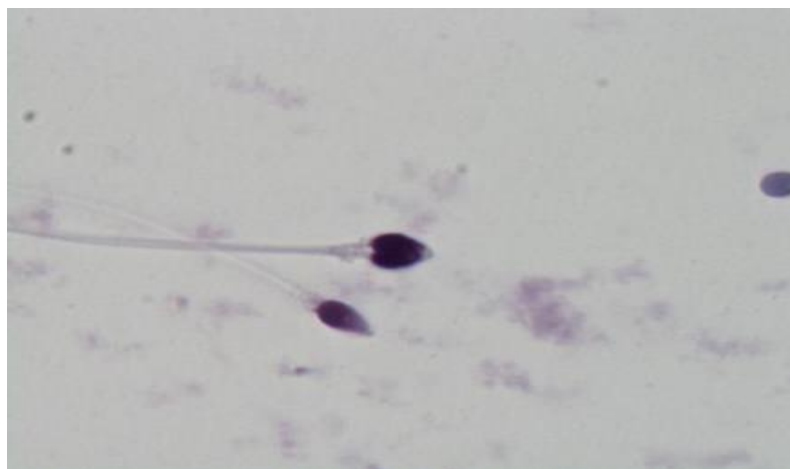


Рис.2.1 Патология головки сперматозоида (WF10x100)

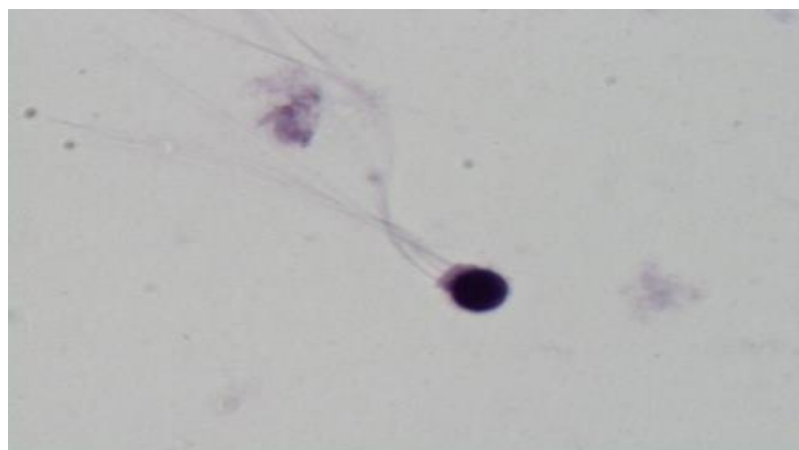


Рис.3.1 Патология жгутика сперматозоида (WF10x100)

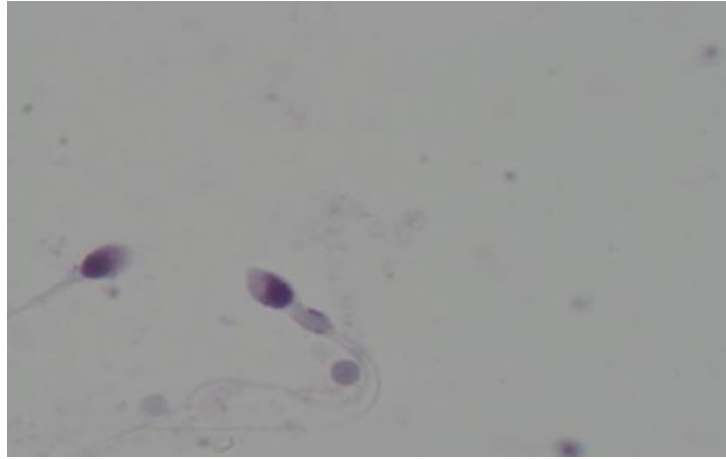


Рис.4.1 Патология жгутика сперматозоида (WF10x100)

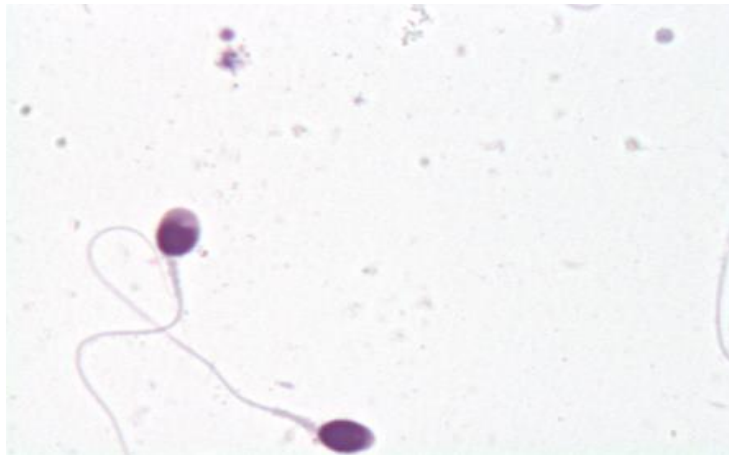


Рис.5.1 Нормальная морфология сперматозоида (WF10 x100)



Рис.6.1 Нормальная морфология сперматозоида (WF10 x100)

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

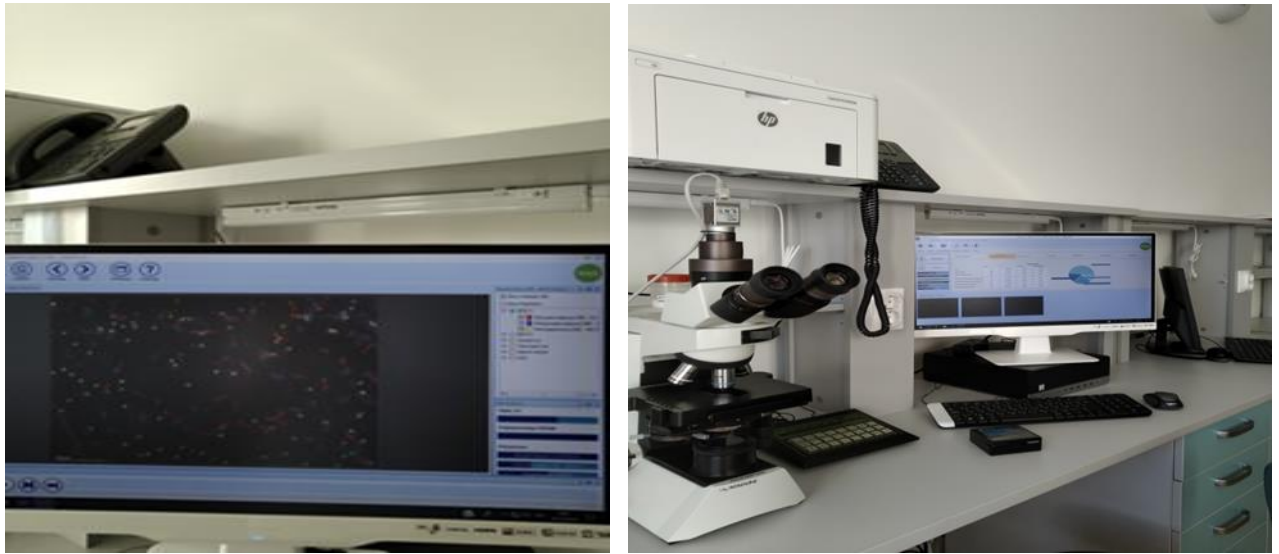


Рис.1.2 Система CASA, для определения подвижности сперматозоидов (США).



Рис.2.2 Иммунохимический анализатор ARCHITECT i1000SR, (США).

Проведение анализа

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

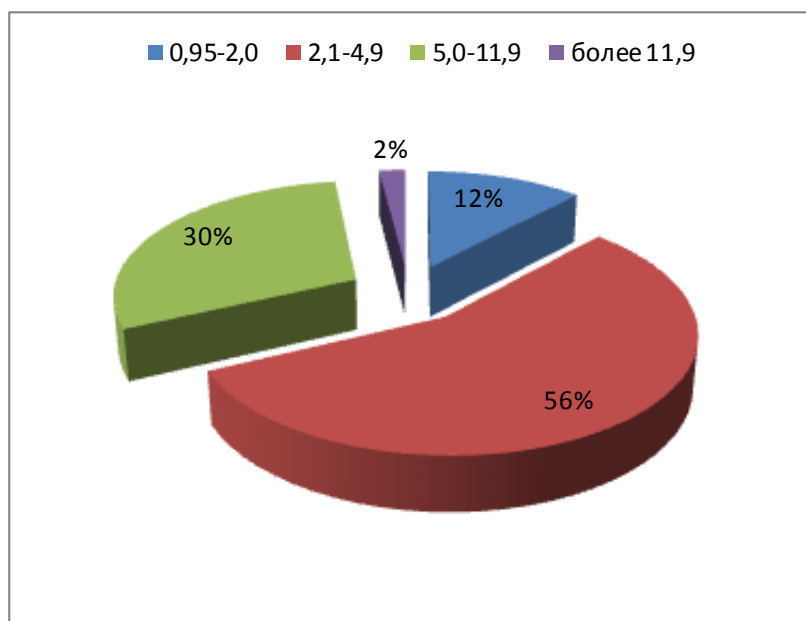


Рис. 1.3 Распределение обследованных мужчин в зависимости от концентрации ФСГ (норма – 0,95 - 11,9 МЕд/мл)

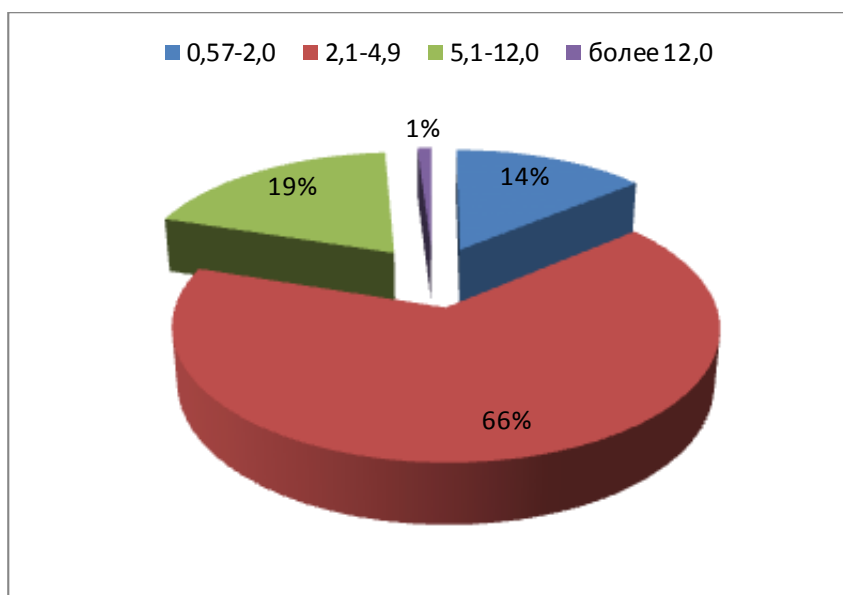


Рис. 2.3 Распределение обследованных мужчин в зависимости от концентрации ЛГ (норма - 0,57 - 12,0 МЕд/мл)

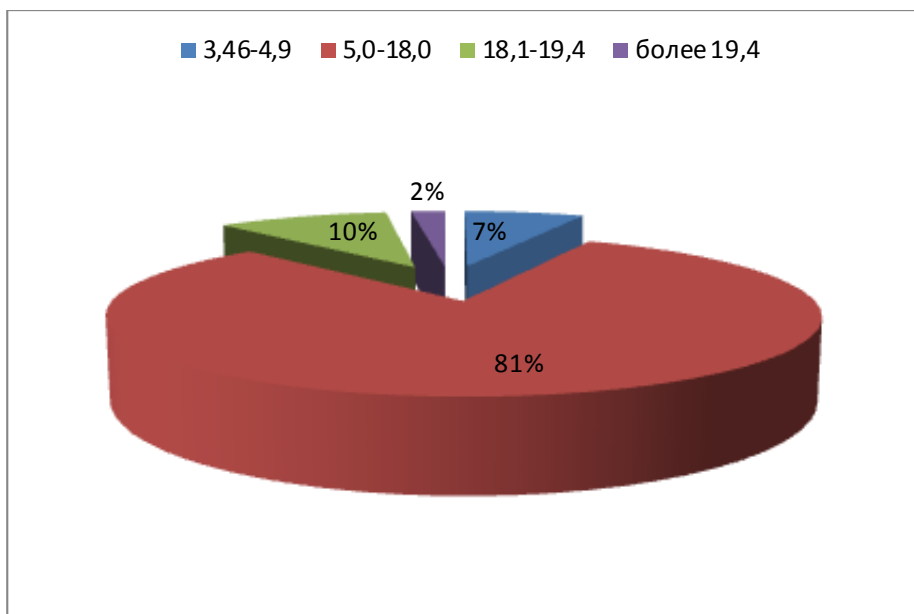


Рис.4.3 Распределение обследованных мужчин в зависимости от концентрации пролактина (норма – 3,46-19,4 нг/мл)

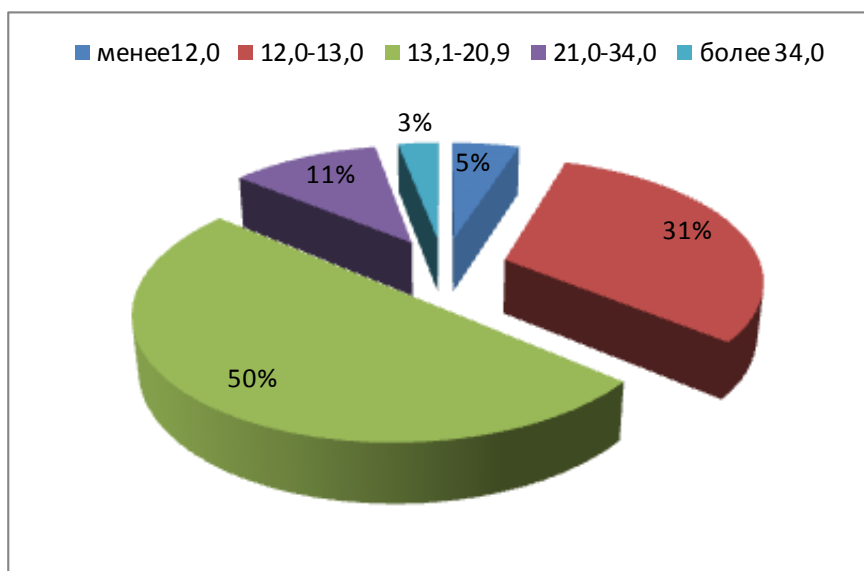


Рис.5.3 Распределение обследованных мужчин в зависимости от концентрации тестостерона (норма - 12,0 - 34,0 нмоль/л)

