УДК 616.379. – 008.64/ 577.118

О РОЛИ БИОЭЛЕМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПАТОСПЕРМИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

Шолохов Л.Ф., Власов Б.Я., Беленькая Л.В.

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Российской академии медицинских наук, Иркутск, e-mail: iphr@sbamstr.irk.ru

Было проведено обследование 30 здоровых мужчин молодого репродуктивного возраста и 40 мужчин сопоставимого возраста, которые страдали сахарным диабетом 1 типа (СД1) на фоне нормоспермии (22) и патоспермии (18). В сперме у всех мужчин после пробоподготовки, мокрого озоления с азотной кислотой и пероксидом водорода в тефлоновых бомбах определяли 10 микроэлементов с использованием масс-спектрометра с ионизацией в индуктивно-связанной плазме «VGPlasmaQuadPQ2Turbo» (Англия). Концентрацию микроэлементов выражали в мкг/л. Установлено, что патоспермия по сравнению с нормоспермией ассоциируется со снижением концентрации в семенной жидкости железа, алюминия, бора, брома и лития и повышением в 44 раза содержания мышьяка. По сравнению со здоровыми субъектами у больных обеих клинических групп отмечается в их семенной жидкости более чем 30-кратное повышение содержания йода. Нормоспермия по сравнению с контрольной группой отличается также высоким содержанием бора и лития. Таким образом, патоспермия у больных сахарным диабетом 1 типа может быть обусловлена комбинацией микроэлементов, находящихся в сперме, которые оказывают токсическое действие на сформированные сперматозоиды или путем конкуренции с биогенными элементами, экранируя их позитивные эффекты.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, нормоспермия, патоспермия, биогенные и токсические микроэлементы

ABOUT THE ROLE OF BIOELEMENTS IN THE PATHOGENESIS OF PATHOSPERMIA IN DIABETES MELLITUS TYPE 1

Sholokhov L.F., Vlasov B.Y., Belenkaya L.V.

Scientific center of problems of family health and human reproduction of Russian Academy of medical sciences, Irkutsk, e-mail: iphr@sbamstr.irk.ru

Thirty healthy young men of reproductive age and 40 men of comparable age who suffered from Diabetes Mellitus type 1 diabetes (DM1) on the background of normospermia (22) and pathospermia (18) were examined. Ten trace elements using the mass spectrometer with ionization in inductively coupled plasma «VG Plasma Quad PQ2 Turbo» (England) were found in semen of all men after sample preparation, wet ashing with nitric acid and hydrogen peroxide in Teflon bombs. The concentration of trace elements was expressed in mg/L. It was found that pathospermia compared to normospermia in the seminal fluid is associated with reduced concentrations of iron, aluminum, boron, bromine, and lithium and increased by 44 times the content of arsenic. Compared with healthy subjects, in patients of both clinical groups had more than 30-fold increase in the iodine content in their semen. Normospermia compared with the control group is characterized by a high content of boron and lithium. Thus, pathospermia in patients with Diabetes Mellitus type 1 can be caused by a combination of minerals found in the sperm that have toxic effects on the formed sperm or by competing with biogenic elements screening their positive effects.

Keywords: diabetes Mellitus type 1, normospermia, pathospermia, biogenic and toxic trace

Из разнообразных метаболических факторов, которые определяют стратегию обменных процессов и могут потенциально влиять на развитие патоспермии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД 1), существенный интерес вызывает роль биоэлементов, регулирующих активность подавляющего числа ферментов [7, 8, 11], содержание которых может не только быть маркером репродуктивных нарушений у мужчин с СД 1, но и оказывать влияние на их закрепление, прогрессирование или минимизацию.

Согласно этим представлениям, изменение гомеостаза биоэлементов может создавать (наряду с другими показателями метаболизма) тот преморбидный фон, на котором формируется патогенетически обусловленная картина многих нозологических форм, включая СД1, сопровождающийся патоспермией.

Приведенные выше теоретические представления о роли биоэлементов как потенциальных факторов в возникновении и развитии репродуктивных нарушений у мужчин при СД 1, тем не менее не могут дать ответ на вопрос о том, какое их сочетание и соотношение приводит к развитию патоспермии и при каких условиях тяжелая нейроэндокринная патология не сопровождается бесплодием.

Актуальность проблемы мужского бесплодия, его медико-социальная и гуманистическая значимость и пробелы в понимании этиопатогенеза с участием биоэлементов явились мотивацией в про-

ведении настоящего исследования и определили цель – выяснить особенности состояния некоторых биоэлементов для патогенетического обоснования принципов профилактики и лечения репродуктивных нарушений у мужчин с СД1.

Материалы и методы исследования

Клиническое обследование мужчин, больных сахарным диабетом 1 типа, проходивших стационарное лечение с целью компенсации уровня гликемии, подбора дозы адекватной инсулинотерапии и (или) лечения осложнений, проводилось в одном изэндокринологическом отделении г. Иркутска. Из них была сформирована основная группа из 40 мужчин в возрасте 27 ± 4,6 лет. Все пациенты были сравнимы по возрасту и получали в качестве заместительной терапии препараты инсулина по рекомендуемой схеме. Критериями исключения из основной группы были тяжелые осложнения сахарного диабета и соматической патологии, статистически значимые отклонения показателей эякулята от стандартов ВОЗ.

Параллельно была сформирована группа численностью 30 человек, в которую вошли мужчины в возрасте 28 ± 4,3 года с реализованной репродуктивной функцией и нормальными показателями подвижности сперматозоидов.

В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (WorldMedi calAssociationDeclarationofHelsinki (1964, 2008 ред.).

На основании наличия или отсутствия нарушений в спермограмме все больные сахарным диабетом 1 типа были разделены на 2 подгруппы. 1 подгруппа – больные СД 1 типа в возрасте 27 ± 7,4 и с нормоспермией, 2 подгруппа – больные СД 1 типа в возрасте 28,2 ± 7,6 с патоспермией. Наибольшая доля нарушений показателей спермограммы в основной группе приходится на снижение подвижности и количества сперматозоидов (олигоастенозооспермия), их количество составило 25 %. Нарушения спермограммы по типу олигоспермии – 7 % и 7 % – астенозооспермии. Таким образом, основным группообразующим признаком в проведении настоящего исследования явились данные спермограммы.

Анализ показателей спермограммы у здоровых мужчин и больных СД1 типа проводился по унифицированной методике [6]. Подсчет количества сперматозоидов и оценка их подвижности осуществлялись в нативном препарате в камере МАКЛЕРА при 200-х кратном увеличении, морфологические формы сперматозоидов и другие клетки эякулята оценивались сначала в нативном препарате при увеличении х400, затем в окрашенных препаратах при увеличении х900.

Элементный состав спермы здоровых и больных мужчин определяли после пробоподготовки, мокрого озоления азотной кислотой и пероксидом водорола в тефлоновых бомбах с последующим анализом на масс-спектрометре с ионизацией в индуктивно-связанной плазме «VG PlasmaQuad PQ2 Turbo» (Англия). Концентрацию биоэлементов (микроэлементов) в сперме выражали в мкг/л.

Статистическая обработка результатов проводилась параметрическими и непараметрическими методами с помощью ППП Statistica 6.1 Stat-SoftInc., USA (правообладатель лицензии – ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН).

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из данных представленной таблицы, суммарное содержание железа в пробах цельной семенной жидкости статистически значимо ниже по сравнению с аналогичным показателем в группе здоровых мужчин и у больных с СД 1 без нарушения репродуктивной функции. Эти результаты у мужчин с СД 1 с нарушением репродуктивной функции отражают прежде всего дефицит элемента в сперматозоидах, поскольку железо входит в состав большого количества гемопротеидов, прежде всего цитохромов и ферментов, участвующих в антиоксидантной (каталаза, пероксидазы, супероксиддисмутаза) и антибактериальной защите (НАДФН-оксидаза). Вполне вероятно, что указанный дефицит сопровождается нарушением клеточной биоэнергетики, которая затрагивает и биосинтез такого фактора, как ингибина В, который является одним из маркеров угнетения сперматогенеза, повышения пермеабельности гематотестикулярного барьера с повышенной выработкой Ig-антиспермальных тел [8, 11].

При исследовании йода в сперме и волосах у здоровых мужчин выяснилось, что этот показатель на порядок выше, чем соответствующий показатель у остальных двух обследованных групп. Это, вероятно, может служить маркером течения тяжелой эндокринной патологии, что согласуется с более низким уровнем Т4 и св. Т3 в крови у пациентов с нарушением сперматогенеза [2].

Измерение содержания цинка, который часто называют неорганическим гормоном [5], в сравниваемых группах спермы показало, что повышение концентрации биоэлемента от здоровых к пациентам с патоспермией отражает адаптивную реакцию, направленную на стабилизацию углеводного обмена и сохранение фертильности, которая, однако, до конца не реализуется. Отсутствие таких компенсаторных механизмов у мужчин другой клиническойгруппы, вероятно, является одним из факторов, приводящих к патоспермии [13].

Значительный интерес представляет обнаруженное нами кратное превышение концентрации марганца в сперме у мужчин с патоспермией по сравнению с другими группами (здоровые и с СД 1 с нормальным сперматогенезом). Как показывают данные зарубежных исследователей [7, 11, 15], при избытке марганца нарушение репродуктивной функции происходит отчасти из-за развития железодефицитной анемии вследствие хорошо известной конкуренции между железом и марганцем, а также вследствие ингибирования активности Mn-зависимых ферментов.

Концентрация биоэлементов в сперме у здоровых мужчин и больных СД 1 типа с нормо- и патоспермией (мкг/л), M ± δ

Биоэлементы	Контроль (N = 30)	СД1тип (нормоспермия) (N = 22)	СД1тип (патоспермия) (N = 18)	P_{2-3}
Fe	8,63 ± 0,40	6,40 ± 2,89	3,97 ± 3,40	< 0,05 (T)
Zn	17,48 ± 1,14	19,75 ± 7,11	21,64 ± 5,92	> 0,05
B	4,15 ± 1,78	7,55 ± 3,13	5,02 ± 2,39	< 0,01(T)
Li	0,15 ± 0,03	19,2 ± 16,6	9,37 ± 12,24	< 0,05(T)
Al	17,43 ± 4,03	9,28 ± 4,34	7,17 ± 3,44	> 0,05
Ba	0,4 ± 0,05	0,344 ± 0,229	3,409 ± 0,336	< 0,001(T)
Mn	0,39 ± 0,045	0,275 ± 0,162	1,312 ± 3,235	> 0,05
J	9,27 ± 5,79	0,260 ± 0,33	0,230 ± 0,20	> 0,05
Br	0,37 ± 0,287	0,19 ± 0,249	0,145 ± 0,129	< 0,05(U)
As	0,01 ± 0,0011	0,003 ± 0,003	0,443 ± 0,406	< 0,0001(T)

Исследование содержания мышьяка у больных СД 1 в сочетании с нарушением сперматогенеза выявило, что концентрация этого токсического элемента многократно превышает соответствующий показатель, измеренный у здоровых и у мужчин с СД 1 без патоспермии. Мышьяк в концентрации, наблюдаемой в семенной жидкости, оказывает токсический эффект на сперматозоиды, причем его негативное влияние на эти клетки обусловлено ингибированием мультиферментной системы окислительного декарбоксилирования пирувата с блокадой образования ацетил-КоА, а также связыванием АДФ и нарушением третичной структуры многих функциональных белков путем блокады тиоловых групп [16].

Анализ содержания бора в сперме у мужчин трех сравниваемых групп приводит к заключению о том, что некоторое превышение содержания в плазме этого биоэлемента у больных с СД 1 без нарушения репродуктивной функции можно рассматривать как компенсаторно-адаптивный механизм, позволяющий им, в отличие от пациентов с патоспермией, стимулировать обмен многих макро- и микроэлементов, стероидных горомонов, потенцировать функции клеточных мембран [15], что в итоге сопровождается сохранением фертильности.

Рассматривая результаты исследования содержания брома в сперме двух клинических групп, необходимо отметить, что самое низкое содержание этого микроэлемента определяется в серии исследований этих объектов у больных с СД 1, сочетающимся с патоспермией. Возможным объяснением этого факта являются известные данные о конкуренции брома [4] с йодом в процессе биосинтеза, что приводит к его более активному связыванию у пациентов с патоспермией, а в итоге сопровождается более низким уровнем Т4 и св. Т3.

Наблюдаемый уровень условно-эссенциального элемента лития в сперме у больных СД1 в сочетании с патоспермией, вероятно, обусловлен наличием у Li, единственного из всех щелочных металлов, образующего комплексы с координационным числом от 4 до 8, а также сходство его катиона и атома с катионом и атомом магния [1]. Такое сходство лежит в основе конкуренции этих элементов за соответствующие лиганды при их участии в различных метаболических процессов, в том числе и в тех, от которых зависит распределение других биоэлементов в сперме.

При анализе содержания алюминия в сперме было установлено, что накопления этого микроэлемента в сперме не происходит, но, учитывая его способность к накоплению в волосах, это не исключает значительное повышение его концентрации в более или менее отдаленном прошлом. Таким образом, несмотря на низкое содержание алюминия при однократном исследовании пробы спермы, в прошлом могли создаваться условия, когда микроэлемент в высоких концентрациях в семенной жидкости может индуцировать апоптоз, приводя к патоспермии [10].

Значительный вклад в развитие феномена патоспермии у больных СД 1 может сделать высокотоксичный барий [3], содержание которого у пациентов с СД 1 в сочетании с нарушением сперматогенеза превышает аналогичный показатель у здоровых и мужчин клинической группы более чем в 10 раз.

Таким образом, патоспермия у больных сахарным диабетом 1 типа может быть обусловлена комбинацией микроэлементов, находящихся в сперме, которые оказывают непосредственное токсическое действие на сформированные сперматозоиды, или путем конкуренции с биогенными элементами, экранируя их позитивные биологические эффекты.

Список литературы

1. Баатар Д., Власов Б.Я., Ильина О.П. Гормональная функция щитовидной железы при длительном потреблении воды, обогащенной литием // Объединенный научный журнал. – 2004. – Вып. 5. – С. 74–75.

2. Беленькая Л.В. [др.] Особенности состояния гормонального статуса у мужчин, больных сахарным диабетом I типа // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 5–6 – С. 3–5.

3. Бингам Ф.Г., Коста М., Эйхенберг Э. и др. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов. – М.: Медицина, 1993. – 368 с.

4. Верховская И.Н. Бром в животном организме и механизм его действия. – М., 1962.– 252 с.

5. Калетина Н.И., Калетин Г.И. Микроэлементы – биологические регуляторы // Наука в России. – 2007. – № 1. – С. 36– 42.

6. Миронова И.И., Романова Л.А., Долгов В.В. Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, эякулят. – М.: КЛД, 2005. – С. 165–195.

7. Панченко Л.Ф., Маев И.В., Гуревич К.Г. Клиническая биохимия микроэлементов. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004. – 368 с.

8. Ребров В.Г., Громова О.А.. Витамины, макро- и микроэлементы // Обучающие программы РСЦ института ЮНЕСКО. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 960 с.

9. Тарасова М.Н., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А. К диагностике нарушений репродуктивной функции мужчин // Мед. журнал. – 2008. – № 5. – С. 52–55.

10. Шилько Т.А., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелис А.К. и др. Апоптоз, микро- и макроэлементный состав лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких // Клин. лабор. диагностика. – 2008. – № 8. – С. 24– 26.

11. Чистяков Ю.В. Основы бионеорганической химии. – М.: КолосС, 2007. – 539 с.

12. Bates C.A. Antispermin antibodies and male subfertility // Br. J. Urol. – 1997. – № 5.– P. 691–697.

13. Behne D., Gessner H., Wolters G., Brotherton J. Selenium. Rubidium and zinc in human semen and semen fractions // Int. J. Fndrol. – 1988. – № 5.– P. 415–423.

14. Burtis C.A., Ashwood E.R. (eds.) Tietz textbook.- Philadelfia, London, Toronto, Montreal, Sydney. – Tokyo: W.D. Saunders Company, 1999. – P. 982–1054.

15. Greger J.L. Dietary standart for manganese: overlap between nutritional and toxicological stadies // J. nutr. – 1998. – Vol. 128. – P. 368S–371S.

16. Moseman R.E. Chemical disportion of boron in animals and humans // Environ. Health perspect. – 1994. – Suppl. – Vol. 102. – P. 113–117.

References

1. Baatar D., Vlasov B.YA., Il›ina O.P. Gormonal›naya funkciya shchitovidnoj zhelezy pri dlitel›nom potrebleniivody, obogashchennoj litiem // Ob»edinennyj nauchnyj zhurnal. 2004. vyp. 5. pp. 74–75.

2. Belen›kaya L.V. [dr.] Osobennosti sostoyaniya gormonal›nogo statusa u muzhchin, bol›nyh saharnym diabetom I tipa // Byul. VSNC SO RAMN. 2009. no. 5 6. S.3 5.

3. Bingam F.G., Kosta M., EHjhenberg EH. i dr. Nekotorye voprosy toksichnosti ionov metallov. M.: Medicina, 1993. 368 p.

4. Verhovskaya I. N. Brom v zhivotnom organizme i mekhanizm ego dejstviya. M., 1962. 252 p.

5. Kaletina N.I., Kaletin G.I. Mikroehlementy biologicheskae struktura // Naukav Rossii 2007. no. 1. pp. 36–42.

6. Mironova I.I., Romanova L.A., Dolgov V.V. Obshchekliniceskie issledovaniya: mocha, kal, likvor, ehyakulyat. M.: KLD, 2005. pp. 165–195.

7. Panchenko L.F., Maev I.V., Gurevich K.G. Klinicheskaya biohimiya mikroehlementov. M.: GOU VUNMC MZ RF,2004. 368 p.

8. Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitaminy, makro- i mikroehlementy. Obuchayushchie programmy RSC instituta YUNESKO. M: GEHOTAR-Media, 2008. 960 p.

9. Tarasova M.N., CHistyakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A. K diagnostike narushenij reproduktivnoj funkcii muzhchin // Med. zhurnal. 2008. no. 5. pp. 52–55.

10. SHil›ko T.A., Urazova O.I., Novickij V.V., Strelis A.K. idr. Apoptoz, mikro- i makroehlementnyj sostav limfocitovkrovi u bol›nyh tuberkulezom legkih // Klin. labor. diagnostika. 2008. no. 8. pp. 24–26.

11. CHistyakov YU.V. Osnovy bioneorganicheskoj himii. M.: KolosS, 2007. 539 p.

12. Bates C.A. Antisperminanti bodies and male sub fertility // Br. J. Urol. 1997. no. 5. pp. 691–697.

13. Behne D., Gessner H., Wolters G., Brotherton J. Selenium. Rubidium and zinc in human semen and semen fractions // Int. J. Fndrol. 1988. no. 5. pp. 415–423.

14. Burtis C.A., Ashwood E.R. (eds.) Tietz textbook. Philadelfia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.D. Saunders Company, 1999. pp. 982–1054.

15. Greger J.L. Dietary standart for manganese: overlap between nutritional and toxicological stadies // J. nutr. 1998. Vol. 128. pp. 368S–371S.

16. Moseman R.E. Chemical disportion of boron in animals and humans // Environ. Health perspect. 1994. Suppl. Vol. 102. pp. 113–117.

Рецензенты:

Корытов Л.И., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, Иркутский медицинский университет, г. Иркутск;

Гребенкина Л.А., д.б.н., заведующая лабораторией патофизиологии репродукции, ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 10.09.2014.