

РІВНІ ВІТАМІНУ D, ГОМОЦИСТЕЇНУ ТА ІНКРЕТОРНА ФУНКЦІЯ ЯЄЧОК У ЧОЛОВІКІВ З ІДІОПАТИЧНИМИ ПАТОСПЕРМІЯМИ*

Бондаренко В. О.¹, Мінухін А. С.², Скорняков С. І.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
vladimir.bondarenko200852@gmail.com

Наші попередні дослідження свідчать, що у чоловіків з ідіопатичними патосперміями (ІП) існує зростання середніх величин гомоцистеїну (ГЦ) в крові, який має виражену пошкоджуючу дію на ендотелій судин і може сприяти поглибленню порушення сперматогенної функції сім'яників [1, 2]. При цьому було доведено, що формування гіпергомоцистеїнемії не залежить від андрогенного статусу та рівнів естрадіолу (E_2) в крові.

Останнім часом з'явилась низка повідомлень щодо значення вітаміну D в забезпеченні сперматогенезу у чоловіків. Експресія рецепторів вітаміну D (Vit D) встановлена в клітинах Сертолі, сім'яних каналцях, придатках сім'яників, в передміхуровій залозі та сім'яних пухирцях [3–7]. Було встановлено існування взаємозв'язку між низь-

ким рівнем Vit D та зменшенням кількості рухливих, а також морфологічно незрілих форм сперміїв [6, 8]. Вважається, що Vit D необхідний для забезпечення адекватної продукції статевих гормонів, зокрема тестостерону (Т), дефіцит якого сприяє порушенню репродуктивної функції у чоловіків [4]. За відсутності дефіциту та недостатності Vit D, коли концентрація його в крові перевищує 30,0 нг/мл, рівень Т в крові у чоловіків вище порівняно з особами, у яких встановлено D-гіповітаміноз [9]. Існують також дані, що до зменшення величин співвідношення Т/ E_2 у чоловіків з дефіцитом Vit D [10]. Між тим, як змінюються рівні ГЦ в залежності від концентрації Vit D в крові і як це пов'язано з інкреторною функцією сім'яників у чоловіків з ІП на сьогодні не досліджено.

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Визначення ролі дефіциту та недостатності вітаміну D в розвитку дисфункцій статевих залоз, обґрунтування підходів до їх терапії (державний реєстраційний №0119U102387).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 22.05.2020.

Враховуючи все вищесказане, метою дослідження було: оцінити рівні вітаміну D та гомоцистеїну в крові у чоловіків з ідіо-

патичними патосперміями з урахуванням особливостей у них інкреторної функції сім'яників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було обстежено 25 чоловіків віком 23–41 рік, які звернулися в клініку ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» з приводу неплідності у шлюбі. Клінічне обстеження виключило наявність очевидних причин, які могли привести до порушень сперматогенезу таких як гіпогонадізм, варикоцеле, запальні стани статевих органів, прийом ліків, наркотиків та алкоголю. Аналіз параметрів спермограм відповідно до критеріїв ВООЗ [11] встановив у семи чоловіків нормозоспермію (НЗС) та у 18 — патоспермії невстановленого генезу або ІІІ.

Всім пацієнтам було проведено визначення індексу маси тіла (ІМТ) та за допомогою наборів для імуноферментного ана-

лізу рівнів в крові тестостерону (Т) (набори фірми «Алкор-Біо»), E_2 («DRG»), ГЦ («Architechsystem» Німеччина) та Vit D (25-ОН Vitamin D (total) ELISA, Німеччина).

Дослідження проведені в осінне-зимовий період 2019–2020 років та здійснені з дотриманням принципів медичної етики та захисту прав пацієнтів.

Статистичне опрацювання матеріалу проведено з обчисленням середнього арифметичного значення та його статистичної похибки ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. Значущість розбіжностей між групами оцінювали методом χ^2 . Також розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона (r). Розходження вважались статистично значущими, якщо $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що у чоловіків з ІІІ рівні Vit D в крові суттєво були знижені порівняно з показниками у осіб з НЗС (табл. 1). Це відбувалося на тлі вірогідного зменшення середніх величин рівня Т на відміну від суттєвого збільшення вмісту в крові E_2 та ГЦ. Відповідно це вагомо впливало на зниження показника відносної андрогенізації — співвідношення Т/ E_2 [12]. Відомо, що рівень Vit D в крові залежить від ІМТ та при його зростанні суттєво зменшується [13, 14]. Доречно зазначити, що в обох групах обстежених середні вели-

чини ІМТ не відрізнялись між собою. Так у чоловіків з ІІІ вони склали $26,3 \pm 0,9$ кг/м², а у осіб з НЗС відповідно $26,9 \pm 1,2$ кг/м² ($P > 0,05$). Тобто фактор ІМТ не впливав на показники рівня Vit D в крові.

Проведений кореляційний аналіз не встановив залежності змін вмісту ГЦ від рівнів Vit D в крові ($r = -0,253$; $P > 0,05$) у осіб з ІІІ.

Не встановлено у них й кореляційних зв'язків між рівнями Vit D та Т ($r = 0,302$; $P > 0,05$), а також E_2 ($r = -0,019$; $P > 0,05$) та Т/ E_2 ($r = 0,108$; $P > 0,05$).

Таблиця 1

Досліджувані показники у чоловіків з ідіопатичними патосперміями та осіб з нормозоспермією, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник	Патоспермії, n = 18	Нормозоспермія, n = 7	Вірогідність змін
Вітамін D, нг/мл	19,0 ± 1,5	27,4 ± 2,0	P < 0,01
Гомоцистеїн, мкмоль/л	12,1 ± 0,5	9,5 ± 0,6	P < 0,01
Тестостерон, нмоль/л	16,7 ± 0,8	19,9 ± 1,3	P < 0,05
Естрадіол, нмоль/л	0,22 ± 0,01	0,19 ± 0,01	P < 0,05
Співвідношення тестостерон / естрадіол, ум. од.	81,4 ± 5,8	106,6 ± 8,7	P < 0,05

Необхідно зазначити, що аналіз частоти відповідності нормі рівнів ГЦ та Vit D в крові у чоловіків з НЗС та ІІ встановив деяку залежність констатації D-гіповітамінозу від наявності змін гормонального балансу (табл. 2). У якості референтних значень норми вмісту Vit D в крові ми брали величину його, яка $\geq 30,0$ нг/мл [15], а рівні ГЦ в крові менші за 15,0 мкмоль/л [2]. Відповідно нормі рівні Т були, які перевищували 12,0 нмоль/л, а для E_2 верхньою межею норми вважали концентрацію гормону, що не перевищує 0,20 нмоль/л [2, 12]. При цьому величини співвідношення повинні відповідати або перевищувати 90,0 ум. од. [2]. У неплодних чоловіків з ІІ частота констатації норми вмісту VitD в крові була вірогідно меншою порівняно з особами з НЗС ($\chi^2 = 5,47$; $P < 0,05$). Це відбувалося на тлі відсутності суттєвих відмінностей констатації нормотестостеронемії в цих групах обстежених ($\chi^2 = 2,76$, $P > 0,05$). У той же час за наявності зростання частоти D-гіповітамінозу відбувається вірогідне збіль-

шення кількості хворих з гіперестрогенемією ($\chi^2 = 4,37$; $P < 0,05$) та порушенням андроген-естрогенового балансу ($\chi^2 = 4,37$; $P < 0,05$). Для рівня ГЦ такої залежності не встановлено. Частота нормогомоцистеїнемії суттєво не відрізнялась в групах ($\chi^2 = 0,01$; $P > 0,05$).

Тим часом, розподіл чоловіків з ІІ на групи з наявністю та відсутністю дефіциту Vit D [15] показав зростання середніх величин рівня ГЦ в крові за умов констатації більш низьких рівнів Vit D (табл. 3). В групі дефіциту Vit D середні величини його склали $12,7 \pm 0,5$ нг/мл, а в іншій групі вони відповідали показникам недостатності Vit D і дорівнювали $25,2 \pm 2,0$ нг/мл ($P < 0,001$). За наявності констатації дефіциту та недостатності Vit D середні значення рівня Т в крові суттєво не відрізнялись між собою ($P > 0,05$). У той же час при дефіциті Vit D відбувалося вірогідне зростання середніх значень рівня E_2 та відповідно зниження середніх величин коефіцієнта відносної андрогенізації — T/E_2

Таблиця 2

Частота відповідності нормі рівнів вітаміну D, гомоцистеїну та гормональних показників у обстежених пацієнтів, n, %

Показник	Патоспермія, n = 18		Нормозоспермія, n = 7		Статистичний показник	
	n	%	n	%	χ^2	P
Вітамін D, нг/мл	1	5,6	4	57,1	5,47	< 0,05
Гомоцистеїн, мкмоль/л	16	88,9	7	100	0,01	> 0,05
Тестостерон, нмоль/л	10	55,6	7	100	2,76	> 0,05
Естрадіол, нмоль/л	8	44,4	7	100	4,37	< 0,05
Співвідношення тестостерон/естрадіол, ум.од.	8	44,4	7	100	4,37	< 0,05

Таблиця 3

Особливості змін рівнів статевих гормонів, гомоцистеїну в крові та показника відносної андрогенізації за наявності та відсутності дефіциту вітаміну D у чоловіків з ідіопатичними патосперміями, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник	Рівень вітаміну D		Вірогідність змін
	< 20,0 нг/мл, n = 11	> 20,0 нг/мл, n = 7	
Тестостерон, нмоль/л	$15,2 \pm 1,0$	$17,4 \pm 1,6$	$P > 0,05$
Естрадіол, нмоль/л	$0,24 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,02$	$P < 0,05$
Співвідношення тестостерон/естрадіол, ум.од.	$71,6 \pm 6,9$	$96,9 \pm 8,4$	$P < 0,05$
Гомоцистеїн, мкмоль/л	$13,2 \pm 0,4$	$10,5 \pm 0,8$	$P < 0,05$

співвідношення. Це співпадає з даними літератури, які свідчать, що при дефіциті Vit D у чоловіків може бути насамперед зменшення величин співвідношення T/E₂ [16]. Враховуючи наші попередні дані про відсутність залежності змін рівня ГЦ від вмісту в крові та андрогенного статусу у чоловіків з ІП [1, 2], можна передбачити,

що дефіцит Vit D ймовірно є предиктором формування гіпергомоцистеїнемії, яка сприяє розвитку дисліпідемії та ендотеліальної дисфункції [17]. Ці негативні зміни можуть поглиблювати порушення сперматогенної функції у чоловіків з ІП [2, 18], що необхідно враховувати при виборі підходів до їх терапії.

ВИСНОВКИ

1. У чоловіків з ідіопатичною неплідністю відмічається суттєве зменшення середніх величин вмісту в крові вітаміну D та зростання частоти констатації D-гіповітамінозу порівняно з особами без порушення сперматогенної та інкреторної функцій яєчок.
2. За умов констатації дефіциту вітаміну D у чоловіків з ідіопатичними патоспер-

міями існує вірогідне зростання вмісту в крові предиктора формування ендотеліальної дисфункції — гомоцистеїну.

3. Дефіцит вітаміну D при ідепатичній неплідності у чоловіків асоційований зі зростанням середніх величин рівня естрадіолу в крові та суттєвим порушенням андроген-естрогенового балансу.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Bondarenko VA, Minuhin AS, Skornjakov EI, et al. Dosjagnennja ta perspektyvy eksperymental'noi' i klinichnoi' endokrynologii' (Chotyrynadejati Danylevs'ki chytannja): materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastju, Harkiv, 2015: 30-31.
2. Bondarenko VA, Minuhin AS, Skornjakov EI. Probl Endokryn Patologii 2015; 4: 7-13.
3. Gromova OA, Torshin IJu, Grishina TR, Maljavskaja SI. Kachestvennaja klin praktika 2017; 3: 61-71.
4. de Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, et al. Rev Endocr Metab Disord 2017; 18(3): 285-305. doi: 10.1007/S11754-017-9428-0.
5. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Eur J Endocrinol 2012; 166: 763-778. doi: 10.1530/EJE.-11-0984.
6. Tjuzikov IA, Kalinchenko SJu, Vorslov LO, Tishova JuA. Andrologija i genital'naja hirurgija 2013; 4: 36-44.
7. Boisen IM, Bollehuus Hansen L, Mortensen LJ, et al. J Steroid Biochem Mol Biol 2017; 173: 215-222. doi: 10.1016/j.jsmb.2016.09.023.
8. Karras S, Anagnostis P, Kotsa K, Goulis DG. Andrology 2016; 4(3): 542-544. doi: 10.1111/andr.12173.
9. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72(2): 243-248. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03777.
10. Blomberg J, Gerner LG, Andersson AV, et al. Human Reprod 2016; 31(8): 1875-1885. doi: 10.1093/humrep/dew1952.
11. Cooper TG, Noonan E, von Esckardstein S, et al. Human Reprod Update 2010; 16(3): 231-245.
12. Izbrannye lekci po klinicheskoj andrologii; pod red. EV. Luchickogo, VA. Bondarenko, Kiev; Har'kov, 2010: 144 p.
13. Holic MF. Current Drug Targets 2011; 12: 4-18.
14. Povoroznjuk VV, Balac'ka NI. Reprodukativnaja Jendokrinologija 2013; 5: 7-13.
15. Holic MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(7): 1911-1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
16. Holt R, Mortensen JL, Poulsen HK, et al. J Steroid Biochem Mol Biol 2020; 199. doi: 10.1016/j.jsmb.2020.105589.
17. Homocysteine Studies Collaboration. JAMA 2002; 288(16): 2015-2022.
18. Go YF, Wang CH, Ouyng LX, et al. Zhonghua Nan Ke Xue 2008; 14(12): 1112-1114.

РІВНІ ВІТАМІНУ D, ГОМОЦИСТЕЇНУ ТА ІНКРЕТОРНА ФУНКЦІЯ ЯЄЧОК У ЧОЛОВІКІВ З ІДІОПАТИЧНИМИ ПАТОСПЕРМІЯМИ

Бондаренко В. О.¹, Мінухін А. С.², Скорняков Є. І.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
vladimir.bondarenko200852@gmail.com

Метою роботи було: оцінити рівні вітаміну D та гомоцистеїну в крові у чоловіків з ідіопатичними патосперміями з урахуванням особливостей у них інкреторної функції сім'яників.

Досліджені рівні вітаміну D, гомоцистеїну та статевих гормонів в крові у 18 чоловіків з ідіопатичними патосперміями віком 23–41 рік та у семи чоловіків з відповідним нормі функціональним станом сім'яників того ж віку. Проведений кореляційний аналіз не виявив залежності змін вмісту гомоцистеїну від рівнів вітаміну D в крові у неплодних чоловіків. Встановлено, що у чоловіків з ідіопатичною неплодністю відмічається суттєве зменшення середніх величин вмісту в крові вітаміну D, зростання частоти констатації D-гіповітамінозу порівняно з особами без порушення сперматогенної та інкреторної функції яєчок. Показано, що за умов констатації дефіциту вітаміну D у чоловіків з ідіопатичними патосперміями існує вірогідне зростання вмісту в крові гомоцистеїну. Це вказує, що дефіцит вітаміну D ймовірно є предиктором формування гіпергомоцистеїнемії, яка сприяє розвитку дисліпідемії та ендотеліальної дисфункції. Визначено, що в групах неплодних осіб з дефіцитом та недостатністю вітаміну D середні значення рівня тестостерону в крові суттєво не відрізняються між собою. Встановлено, що дефіцит вітаміну D при ідіопатичній неплодності у чоловіків асоційований зі зростанням середніх величин рівня естрадіолу в крові та суттєвим порушенням андроген-естрогенового балансу. Це співпадає з даними літератури, які свідчать, що при дефіциті вітаміну D у чоловіків може бути насамперед зменшення вилучини співвідношення тестостерону до естрадіолу.

Встановлені негативні зміни за умов D-гіповітамінозу можуть сприяти поглибленню порушення сперматогенної функції у чоловіків з ідіопатичними патосперміями, що необхідно враховувати при виборі підходів до їх терапії.

Ключові слова: вітамін D, гомоцистеїн, ідіопатичні патоспермії, естрадіол, тестостерон.

LEVELS OF VITAMIN D, HOMOCYSTEIN AND INCREASOR FUNCTION OF TESTAMENTS AMONG MALES WITH IDIOPATHIC PATOSPERM

Bondarenko V. A.¹, Minukhin A. S.², Skornyakov E. I.¹

¹ SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»,
Kharkov, Ukraine;

² National University of Pharmacy Kharkov, Kharkov, Ukraine
vladimir.bondarenko200852@gmail.com

The purpose of the research is to evaluate the levels of vitamin D and homocysteine in the blood of males with idiopathic pathospermia, taking into account the peculiarities of the endocrine function of their testes.

The research studies levels of vitamin D, homocysteine, and sex hormones among 18 males with idiopathic pathospermia, aged 23–41, and among 7 males, of the same age, with the corresponding normal functional state of testes. The carried out correlation analysis does not reveal any dependence of homocysteine content on vitamin D levels in the infertile males' blood.

The study confirms that the males with idiopathic infertility have a significant decrease of the average blood level of vitamin D, an increase of the ascertaining D-vitamin deficiency frequency, as compared with the males without impaired spermatogenic and incretory testicular function. It is shown that under conditions of vitamin D deficiency in men with idiopathic pathospermia, there is a probable increase in the content of homocysteine in the blood. This indicates that vitamin D deficiency is likely a predictor of hyperhomocysteinemia, which contributes to the development of dyslipidemia and endothelial dysfunction. The authors state that together with ascertaining vitamin D deficiency among males with idiopathic pathospermia, there is a chance of an homocysteine increase in the blood — the predictor of the endothelial dysfunction formation. The research determines that the average values of testosterone in blood do not significantly differ from each other within the groups of infertile males with deficiency and insufficiency of vitamin D. The researchers conclude that vitamin D deficiency among males with idiopathic infertility is associated with an increase of the average estradiol blood level and a significant violation of the androgen-estrogen balance. This coincides with the literature, which suggests that vitamin D deficiency in men may be primarily a decrease in the ratio of testosterone to estradiol.

The established negative changes in the conditions of D-hypovitaminosis can contribute to the deepening of spermatogenic dysfunction in men with idiopathic pathospermia, which must be taken into account when choosing approaches to their therapy.

Key words: vitamin D, homocysteine, idiopathic pathospermia, estradiol, testosterone.