

ИНГИБИН В И АКТИВИН А В ПАТОГЕНЕЗЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН

Эльмира Фанисовна Галимова, Гульнур Хайдарьяновна Ахмадуллина,
Кирилл Владимирович Бульгин, Константин Сергеевич Мочалов,
Шамиль Нариманович Галимов*

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-749

Цель. Оценка роли нарушений ингибин-активинового статуса сыворотки крови и эякулята в развитии патологии репродуктивной функции при идиопатическом бесплодии у мужчин.

Методы. В работу включены данные лабораторного и клинического обследования 82 бесплодных и 60 фертильных мужчин. Содержание регуляторных пептидов репродукции ингибина В и активина А в крови и сперме определяли с помощью стандартных коммерческих наборов методом твердофазного иммуноферментного анализа, проводили исследование параметров эякулята.

Результаты. У мужчин с бесплодием неизвестной этиологии обнаружено статистическое значимое снижение концентрации сперматозоидов и увеличение доли половых клеток с морфологическими аномалиями. Установлены основные особенности ингибин-активинового профиля биологических жидкостей здоровых мужчин с доказанной фертильностью, которые заключались в существовании выраженного градиента их межтканевых концентраций и доминировании этих молекулярных факторов плодovitости в семенной плазме, что соответствует представлениям об их ключевой роли в формировании оплодотворяющей способности сперматозоидов. У пациентов с патозооспермией выявлено резкое падение концентрации ингибина В в эякуляте, но не в сыворотке крови, на фоне прироста содержания активина А, что сопровождалось закономерным смещением их соотношения, ассоциированным с ухудшением качественных и количественных параметров спермограммы.

Вывод. Найденные сдвиги ингибин-активинового «зеркала» спермоплазмы могут представлять собой патогенетическую основу возникновения идиопатического бесплодия у семейной пары; коэффициент ингибин/активин сыворотки крови и семенной жидкости может быть использован в качестве перспективного диагностического и прогностического маркера риска развития репродуктивной дисфункции.

Ключевые слова: идиопатическое бесплодие, спермограмма, ингибин В, активин А, сыворотка крови.

INHIBIN B AND ACTIVIN A IN THE PATHOGENESIS OF IDIOPATHIC MALE INFERTILITY

E.F. Galimova, G.Kh. Akhmadullina, K.V. Bulygin, K.S. Mochalov, Sh.N. Galimov

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Aim. To assess the role of serum and ejaculate inhibin-activin status disorders in the development of reproductive disorders at idiopathic male infertility.

Methods. The research includes data of laboratory and clinical examination of 82 infertile and 60 fertile men. Serum and semen levels of reproduction regulatory peptides inhibin B and activin A were determined using standard commercially available kits for enzyme-linked immunosorbent assay. Other parameters of ejaculate were also investigated.

Results. In men with infertility of the unknown cause, sperm cell concentration was significantly decreased, and the proportion of sex cells with morphological anomalies was increased. The main features of inhibin-activin profile of biological fluids in healthy males with proven fertility were revealed, which were the significant gradient of inhibin and activin intertissue concentrations and domination of these molecular fertility factors in seminal plasma, corresponding with the views of their key role in sperm fertilizing capacity. In patients with pathospermia, the significant decrease of inhibin B concentration in the ejaculate but not in serum, associated with increased activin A levels was revealed, accompanied by characteristic shift of inhibin-activin ratio associated with the deterioration of quality and quantity parameters of semen.

Conclusion. Revealed changes in the inhibin-activin sperm plasma mirror may be a pathogenetic basis for the idiopathic infertility in couples. Inhibin-activin coefficient in blood serum and seminal fluid may be used as a promising diagnostic and prognostic marker of reproductive dysfunction risk.

Keywords: idiopathic infertility, semen analysis, inhibin B, activin A, blood serum.

Перспективное направление репродуктивной биологии — изучение роли и места в возникновении идиопатического бесплодия различных мультифункциональных пептидов и белков-регуляторов большинства процессов, сопряженных с зачатием [1, 2, 4, 13]. Речь идёт, в частности, об активине А и ингибине В, непосредственно вовлечённых в акт оплодотворения.

Активин А занимает особое место в многокомпонентной системе гуморального контроля детородной функции, поскольку

принимает участие в морфогенезе яичек и дифференцировке гамет, начиная с эмбрионального периода [9].

Определённый интерес представляла также оценка соотношения ингибина и активина при идиопатическом бесплодии, поскольку этот аспект не освещён в научной литературе. Баланс этих протеинов как селективных регуляторов секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) вносит решающий вклад в интенсивность гонадотропин-опосредованного апоптоза сперматозоидов.

Исходя из вышеизложенного, целью

Параметры спермограммы обследованных пациентов (M±m)

Показатель	Группа	
	Фертильные доноры (n=60)	Бесплодные мужчины (n=82)
Объём эякулята, мл	3,6±0,2	3,4±0,2
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	70,3±5,2	25,1±2,4*
Морфологические повреждения, %	33,6±2,4	76,4±5,7*
Прогрессивно-подвижные сперматозоиды, %	46,3±2,8	42,1±1,9

Примечание: *р <0,05 по сравнению с контрольной группой.

Содержание молекулярных маркёров фертильности в биологических жидкостях обследованных мужчин (M±m)

Показатель	Группа	
	Фертильные доноры (n=60)	Бесплодные мужчины (n=82)
Ингибин В (сыворотка крови), пг/мл	211±23,9	188,5±12,1
Ингибин В (спермоплазма), пг/мл	641±73,9	115±10,6*
Активин А (сыворотка крови), пг/мл	152±11,5	217±9,9*
Активин А (спермоплазма), пг/мл	693±30,7	864±48,2*
Ингибин/активин (сыворотка крови)	1,34±0,09	0,81±0,06*
Ингибин/активин (спермоплазма)	0,87±0,08	0,14±0,02*

Примечание: *р <0,05 по сравнению с контрольной группой.

работы стало определение содержания ингибина В, активина А и их соотношения в сыворотке крови и эякуляте мужчин с идиопатическим бесплодием для уточнения закономерностей развития нарушений гонадостата при этой патологии.

Обследованы 82 пациента клиник вспомогательных репродуктивных технологий в возрасте 22–43 лет, состоящих в бесплодном браке. Группу сравнения составили 60 фертильных мужчин, имеющих от одного до трёх здоровых детей.

Обследование включало анализ спермограммы по протоколу ВОЗ (2010). В сыворотке крови и эякуляте определяли содержание ингибина В и активина А с помощью наборов «ACTIVE TM Inhibin B DSL» (США) и «Activin A Elisa BCM Diagnostic» (США).

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ MS Excel 2003 «SPSS 12.0» для Windows. О достоверности различий между средними величинами судили по t-критерию Стьюдента. Для оценки степени взаимосвязи между признаками и сопряжённости процессов использовали корреляционный анализ по Спирмену с определением коэффициентов корреляции и их достоверности.

Характеристика спермограммы мужчин с идиопатическим бесплодием и контрольной группы представлена в табл. 1. В груп-

пе пациентов с патоспермией достоверно снижена концентрация сперматозоидов (на 64,3%) и повышен уровень клеток с морфологическими повреждениями (в 2,2 раза). По объёму эякулята и содержанию прогрессивно-подвижных клеток статистически значимых различий не выявлено.

Результаты определения содержания ингибина и активина приведены в табл. 2. Как и для большинства других анализов [3, 5, 6], существует градиент этих веществ между биологическими средами с преобладанием в спермоплазме. При этом их концентрации по разные стороны гематотестикулярного барьера различались в 3,0 и 4,6 раза соответственно.

Разброс концентраций ингибина в семенной плазме мужчин с документированной фертильностью был очень велик – от неопределяемого (1 из 60 человек) до 2350 пг/мл, со средним значением 641 пг/мл. Ингибин обнаружен во всех образцах периферической крови, но в более узком диапазоне – от 26,5 до 925 пг/мл, в среднем 211 пг/мл. У фертильных мужчин выявлена корреляция между ингибином в семенной плазме и сыворотке крови ($r=0,31$, $p < 0,05$), а также между ингибином в обеих биологических жидкостях и концентрацией сперматозоидов ($r=0,41$, $r=0,56$, $p < 0,01$).

Мы не нашли статистически значимых сдвигов ингибина у бесплодных пациентов в

сыворотке крови, хотя многие авторы предлагают использовать его в качестве косвенного маркера сперматогенеза и прямого маркера функции клеток Сертоли [12]. В спермоплазме содержание ингибина многократно снижается — до 115 пг/мл, то есть до уровня, характерного для азооспермии [14]. При этом положительная взаимосвязь с концентрацией сперматозоидов исчезала, но возникали новые отрицательные ассоциации с долей их патологических форм как отражение ослабления паракринных эффектов ингибина на процессы созревания гамет.

Ингибин В избирательно блокирует освобождение ФСГ из гипофиза, обладает паракринным действием в гонадах и служит информативным маркером гаметогенеза, так как синтезируется гонадами. В то же время его уровень, в отличие от ФСГ, прямо не зависит от секреции эстрадиола и не имеет циклических флуктуаций. Мы обнаружили статистически значимое уменьшение содержания ингибина только в спермоплазме, поэтому полагаем, что при бесплодии неустановленного генеза предпочтительно его определение именно в этой среде, но не в крови.

Содержание активина в сыворотке крови и спермоплазме бесплодных мужчин статистически значимо возрастало, что имеет патогенетическое значение, так как его высокий уровень вне периода эмбрионального развития может индуцировать повреждение яичек [11]. Этот функциональный антагонист ингибина обладает более широким диапазоном биологического действия, включая контроль воспаления, фиброза и иммунитета [10], и, возможно, большей диагностической ценностью, особенно при углубленном анализе эякулята в спорных ситуациях.

В клетках Сертоли активин связан с сигнальными путями, которые сопряжены с регуляцией стрессовых и воспалительных реакций, пересекающихся с гормональными путями, опосредованными ФСГ. Модуляция синтеза активина и его активности в ходе гаметогенеза необходима для тонкой настройки цикла сперматогенного эпителия.

Иммунорегуляторные свойства активина также предполагают, что он может быть вовлечён в поддержание привилегированного иммунного статуса тестикул. Следовательно, высокий уровень активина, выходящий за физиологические рамки, способствует аутоиммунному повреждению яичек и пролиферации в них соединительной ткани.

Ингибин-активинный профиль сыворотки крови и семенной жидкости также претерпевал определённые изменения. В обеих изученных средах, особенно в спермоплазме, величина этого коэффициента существенно уменьшалась — до 16–60% контрольных цифр. Баланс этих белков выступает условием координации гомеостатических сигналов и носит универсальный характер [8]. Снижение величины коэффициента ингибин/активин может внести весомую лепту в прогрессирование функциональных нарушений в яичках с последующей блокадой сперматогенеза и синтеза андрогенов.

При анализе роли активина в патогенезе бесплодия учитывали его корреляционные связи с параметрами спермограммы. Наиболее прочные отношения в группе здоровых мужчин установлены между уровнем активина и концентрацией сперматозоидов ($r=0,72$, $p < 0,01$). Кроме того, найдена обратная зависимость содержания активина и коэффициента ингибин/активин с долей патологических сперматозоидов ($r=-0,68$, $p < 0,01$; $r=-0,53$, $p < 0,05$).

У бесплодных мужчин эти связи, за одним исключением, отсутствовали. Это исключение составлял показатель количества прогрессивно подвижных сперматозоидов, который был связан обратными отношениями с концентрацией активина ($r=-0,44$; $p < 0,05$) и прямыми — с коэффициентом ингибин/активин ($r=0,61$; $p < 0,01$).

Полученные результаты перекликаются с теоретическими представлениями и клиническими данными других авторов о корреляции маркеров фертильности со степенью зрелости гамет и завершённостью спермиогенеза [7].

Таким образом, данные о концентрации ингибина и активина в семенной плазме и их сопоставление с параметрами стандартной спермограммы при идиопатическом бесплодии свидетельствуют о том, что базисная оценка репродуктивного статуса должна быть дополнена углублённым анализом специфических маркеров фертильности, что позволит увеличить достоверность и эффективность диагностики этой патологии.

ВЫВОДЫ

1. Характерные лабораторные признаки мужского бесплодия неясного генеза — дефицит ингибина В и избыток активина А, сопровождающиеся дисбалансом их уровней в сыворотке крови и эякуляте.

2. Выявленные особенности ингибин-активиновоего статуса могут вносить весомый вклад в нарушение гормональной регуляции метаболических процессов в мужской репродуктивной системе и вызвать снижение качества эякулята при идиопатическом бесплодии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Божедомов В.А.* Андрологические аспекты организации помощи бездетным парам // *Вестн. урол.* — 2015. — №1. — С. 24-34. [Bozhedomov V.A. Andrology aspects of aid childless couples. *Vestnik urologii.* 2015; 1: 24-34. (In Russ.)]

2. *Галимов Ш.Н., Галимова Э.Ф.* Мужчина в зеркале эволюции, экологии, экономики и эмансипации. Окончание разговора о слабых сторонах сильного пола // *Экол. и жизнь.* — 2010. — №5. — С. 78-83. [Galimov Sh.N., Galimova É.F. A man in the mirror of evolution, ecology, economy and emancipation The end of the discussion about delicate sides of the stronger sex. *Ekologiya i zhizn'.* 2010; 5: 78-83. (In Russ.)]

3. *Галимов Ш.Н., Галимова Э.Ф., Павлов В.Н.* Цитокиновый спектр сыворотки крови и спермоплазмы при идиопатическом бесплодии // *Пермский мед. ж.* — 2012. — Т. 29, №6. — С. 58-63. [Sh.N. Galimov, É.F. Galimova, V.N. Pavlov. Blood serum and spermoplasm cytokine spectrum in idiopathic sterility. *Permskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; 29 (6): 58-63. (In Russ.)]

4. *Галимова Э.Ф.* Характеристика метаболизма глутатиона при идиопатическом бесплодии у мужчин // *Пробл. репрод.* — 2013. — №3. — С. 55-57. [Galimova É.F. The glutathione metabolic characteristics in idiopathic male infertility. *Problemy reproduktivii.* 2013; 3: 55-57. (In Russ.)]

5. *Галимова Э.Ф.* Содержание лептина и адипонектина в сыворотке крови и эякуляте при идиопатическом бесплодии // *Пробл. репрод.* — 2014. — №1. — С. 65-67. [Galimova É.F. The relationship of semen and serum leptin and adiponectin levels with male idiopathic infertility.

Problemy reproduktivii. 2014; 1: 65-67. (In Russ.)]

6. *Галимова Э.Ф., Ахмадуллина Г.Х., Травников О.Ю., Мочалов К.С.* Грелин в патогенезе идиопатического бесплодия у мужчин // *Вестн. Урал. мед. академ. науки.* — 2014. — №3 (49). — С. 202-204. [Galimova É.F., Akhmadullina G.Kh., Travnikov O.Y., Mochalov K.S. Ghrelin in the pathogenesis of idiopathic male infertility. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* 2014; 3 (49): 202-204. (In Russ.)]

7. *Петров Р.В., Кузина И.Н., Киликовский В.В., Смирнова О.В.* Возрастные изменения концентрации активных половых стероидов, их предшественников, метаболитов и регуляторов в крови мужчин // *Онтогенез.* — 2009. — Т. 40, №6. — С. 456-465. [Petrov R.V., Kuzina I.N., Kilikovskiy V.V., Smirnova O.V. Age-related differences of active sex hormones, their precursors, metabolites and regulators blood concentrations in males. *Ontogenez.* 2009; 40 (6): 456-465. (In Russ.)]

8. *Aleman-Muench G., Soldevila G.* When versatility matters: activins/inhibins as key regulators of immunity // *Immunol. Cell Biol.* — 2012. — Vol. 90. — P. 137-148.

9. *Archambeault D., Yao H.* Activin A, a product of fetal Leydig cells, is a unique paracrine regulator of Sertoli cell proliferation and fetal testis cord expansion // *PNAS.* — 2010. — Vol. 107. — P. 10 526-10 531.

10. *Bernard D., Tran S.* Mechanisms of activin-stimulated FSH synthesis: The story of a Pig and a FOX // *Biol. Reprod.* — 2013. — Vol. 88. — P. 1-10.

11. *Hedger M., Winnall W.* Regulation of activin and inhibin in the adult testis and the evidence for functional roles in spermatogenesis and immunoregulation // *Mol. Cell Endocrinol.* — 2012. — Vol. 359. — P. 30-42.

12. *McNeilly A.* Diagnostic applications for inhibin and activins // *Mol. Cell Endocrinol.* — 2012. — Vol. 359. — P. 121-125.

13. *Nieschlag E., Behre H.M.* *Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction.* — Springer, 2010. — 629 p.

14. *Soudabeh S., Ali M., Mahshid H. et al.* Comparing seminal plasma biomarkers between normospermic and azospermic men // *J. Reprod. Infertil.* — 2010. — Vol. 11. — P. 39-46.

УДК 613.2: 613.955:616.391: 616.71-007.151-053.5 (470.57)

УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D И ПОКАЗАТЕЛИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У ШКОЛЬНИКОВ МЛАДШИХ КЛАССОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЮГЕ БАШКИРИИ

Эльвира Рафинатовна Бикметова^{1}, Инна Васильевна Головатских¹, Елена Валентиновна Кузнецова², Валерий Николаевич Козлов², Вадим Геннадьевич Иванов³*

¹*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия;*

²*Филиал Московского государственного университета технологий и управления им. К.Г. Разумовского в г. Мелеузе, г. Мелеуз, Россия;*

³*Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск, Россия*

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015752

Цель. Оценка обеспеченности витамином D и состояния фосфорно-кальциевого обмена городских и сельских школьников 8-9 лет, проживающих на юге Башкирии.

Методы. Обследованы две группы учащихся 2-3 классов: 87 детей г. Мелеуза и 93 ребёнка Мелеузовского района (село Зирган). Средний возраст детей составил 8,3±0,66 года. Анализировали следующие показатели: содержание в сыворотке крови 25-гидроксивитамина D, фосфора, общего кальция, уровень кальциурии, суточное потребление кальция.

Результаты. У 72,4% детей г. Мелеуза и 30,1% сельских детей обнаружен дефицит витамина D, субклиническая недостаточность витамина D выявлена соответственно у 27,6 и 63% школьников младших классов. Среднее содержание кальция в сыворотке крови у школьников, проживающих в городе, несколько ниже, чем у сельских (p=0,0012), и находится на нижней границе референтных величин. Показатели уровня фосфора в сыворотке крови