

Management of (BPH).pdf. Updated 2010. Accessed July 20, 2011

35. Broderick GA, Brock GB, Roehrborn CG et al. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with or without erectile dysfunction. *Urology* 2010;75:1452–8.

36. Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1 year open-label extension study. *BJU Int* 2011; 107: 1110–6.

37. Porst H, Kim ED, Casabé AR et al. LVHJ study team. Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of a multinational randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60: 1105–13.

38. Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn et al. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Sex Med* 2012; 9: 271–81.

39. Porst H, Oelke M, Goldfischer ER et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *Urology* 2013; 82 (3): 667–73.

40. Porst H, Roehrborn CG, Seirest RJ et al. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia and on erectile dysfunction in sexually active men with both conditions: analyses of pooled data from four randomized, placebo-controlled tadalafil clinical studies. *J Sex Med* 2013; doi: 10.1111/jsm.12212.

41. Brock G, Broderick G, Roehrborn CG et al. Tadalafil once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) in men without erectile dysfunction. *BJU Int* 2013; doi: 10.1111/bju.12251.

42. Oelke M, Giuliano F, Mirone V et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012; 61: 917–25.

43. Giuliano F, Oelke M, Jungwirth A et al. Tadalafil once daily improves ejaculatory function, erectile function, and sexual satisfaction in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: results from a random-

ized, placebo- and tamsulosin-controlled, 12-week double-blind study. *J Sex Med* 2013; 10: 857–65.

44. Kumar S, Kondareddy C, Ganesamoni R et al. Randomized controlled trial to assess the efficacy of the combination therapy of alfuzosin and tadalafil in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *LUTS: Lower urinary tract symptoms*. 2013; doi: 10.1111/luts.12016.

45. Regadas RP, Reges R, Cerqueira JB et al. Urodynamic effects of the combination of tamsulosin and daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 39–43.

46. Bechara A, Romano S, Casabé A et al. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med* 2008; 5 (9): 2170–8.

47. CLALISR (tadalafil) Prescribing Information. Eli Lilly and Company. Revised October 2011.

48. Miller MS. Role of phosphodiesterase type 5 inhibitors for lower urinary tract symptoms. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 278–83.

49. Roehrborn CG, Casabé AR, Da Pozzo LF et al. Effects of the once-daily coadministration of tadalafil with finasteride for 6 months: A randomized, placebo-controlled study in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. 28th Annual European Association of Urology (EAU) Congress; Milan, Italy; Mar 15–19, 2013. Poster 1096.

50. Takeda M, Nishizawa O, Imaoka T et al. LVIA: Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms in Japanese men with benign prostatic hyperplasia; results from a 12-week placebo-controlled dose-finding study and a 42-week open-label extension. *LUTS* 2012; 3: 110–9.

51. Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S et al. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. *J Urol* 2010; 183: 1092–7.

52. Goldfischer E, Kowalczyk JJ, Clark WR et al. Hemodynamic effects of once-daily tadalafil in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia on concomitant α 1-adrenergic antagonist therapy: results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2012; 79: 875–82.

53. Casabé A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2014; 191 (3): 727–33.

Антиоксидативная терапия мужских сексуальных и репродуктивных расстройств (клиническая лекция)

В.В.Борисов

Институт профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Формат клинической лекции позволяет мне начать с небольшого философского вступления, касающегося репродуктивной функции человека и неразрывно связанной с ней сексуальной функции. Если бы наше тело не было продуктивным, для вселенной оно было бы бесполезно. Чтобы жизнь продолжалась, люди должны воспроизводиться. Главная цель секса – не дать человеку исчезнуть. Вслед за ней – другая: продолжение эволюции за счет обмена генетической информацией и видового улучшения вследствие естественного отбора. Каждый из нас – по сути, источник сперматозоидов и яйцеклеток, несущих генетические сведения, «почтовый ящик, передающий генетические письма» в будущее, а сексуальные отношения, как ни парадоксально, двигают нашу цивилизацию вперед. За то, что жизнь получает от нас ребенка, природа дарит нам возможность секса, завершающую-

ся оргазмом, оплодотворением, беременностью, развитием плода, родами и – новым человеком. Именно благодаря сексуальным отношениям жизнь на Земле никогда не прекратится. Как результат секса в человеке просыпается желание создавать семью. Люди строят дома, украшают их, заботятся о детях, пока те взрослеют, дабы в дальнейшем вновь выполнить свою репродуктивную миссию. Сексуальные отношения – первоисточник бессмертия: создаваемые материальные ценности не вечны. Все, что создает человек (строения, объекты производства, произведения искусства, литературы и многое другое), в любой момент жизни может разрушиться, исчезнуть. Однако наши дети, появившиеся в результате нашего секса, останутся, наши внуки, являющиеся порождением секса наших детей, будут помнить о нас. Для наших наследников, которые придут на землю через тысячи лет, мы бу-

дем частью истории мироздания. Мы будем, мы останемся в вечности!

Секс является своеобразной матрицей для взаимодействия, из которых складывается наша жизнь: обаяния, ссоры, соблазнение, отступления, беды и многое другое... Секс – это источник нашего счастья, многим он способен заменять даже лекарства. Секс связывает нас друг с другом. И конечно же, секс дарит нам детей. Таким образом, жизнь и любовь всегда имеют свое продолжение. Именно благодаря сексу жизнь на Земле никогда не остановится...

Демографическая ситуация в России

Анализ возможностей репродукции и ее улучшения невозможен без предварительного рассмотрения демографической ситуации, складывающейся в нашей стране. За последние 20 лет демографические потери России составили 17,4 млн человек, к сожалению, наша страна занимает 1-е место в мире по абсолютной убыли населения. К середине века коренное население России может сократиться до 80 млн человек. К началу 2012 г. наша страна занимала 2-е место в мире по показателям смертности на 1 тыс. человек. Средняя смертность по России примерно на 50% выше, чем в странах, недавно вступивших в Евросоюз. Для обеспечения даже простого воспроизводства населения рождаемость в нашей стране должна составлять не менее 2,14. Однако в 2006 г. она составляла 1,3. Радует, что за последние 3 года численность населения России выросла почти на 2 млн человек, что за последние 10–12 лет наблюдается устойчивая тенденция к постепенному повышению рождаемости при постепенном снижении смертности. Однако, к сожалению, естественный прирост населения по-прежнему выражается отрицательным числом, которое гораздо меньше, чем в предыдущие два десятилетия. В последние годы наметилась тенденция снижения смертности. Пик ее пришелся на 2003–2005 гг. Затем она начала снижаться, довольно заметно – в 2006–2007 гг., в 2010 г. она вновь выросла (вероятнее всего, из-за жары), а с 2011 г. продолжила уменьшаться. По данным Росстата, в 2011–2012 гг. число умерших примерно на 40 тыс. человек превышает число родившихся [1].

В России в трудоспособном возрасте смертность мужчин в 4 раза выше, чем женщин. Разность в ожидаемой продолжительности жизни мужчин почти на 12 лет меньше, чем женщин. В подавляющем большинстве других стран она составляет всего 4–6 лет. От болезней и несчастных случаев в России мужчины, к сожалению, умирают на 16 лет раньше, чем на Западе, а женщины – на 12. Главная причина такого катастрофического положения – в пренебрежительном отношении к своему здоровью большинства соотечественников, в том числе и состоятельных слоев населения.

К сожалению, в России ежегодно умирают более 550 тыс. (28% от общего числа умерших) трудоспособных лиц. В Европе в трудоспособном возрасте умирают около 10%, даже в развивающихся странах не более 20%. Если бы наша страна имела европейские показатели, население ежегодно увеличивалось бы более чем на 400 тыс. трудоспособных лиц, а в расчете на показатели развивающихся стран – дополнительно на 200 тыс. человек. И вопросы демографии, и проблемы с мигрантами не стояли бы так остро, потому что никакая миграция населения из соседних государств нашей стране была бы просто не нужна. По средней продолжительности жизни Россия пока еще остается на 100-х местах в мире. В абсолютных цифрах мы, можно сказать, вернулись на уровень середины 1960-х и 1987 г., когда показатель достигал 70 лет. Только в 1964 г. мы были вровень с развитыми странами, в 1987 г. уступали им 5 лет, а сейчас – около 10 лет. В Западной Европе средняя ожидаемая продолжительность жизни дости-

гла 80 лет, а во Франции, Испании и Италии – 82. Российские мужчины, к сожалению, сегодня умирают на 12 лет раньше, а женщины – на 7. Наша страна существенно отстает, тогда как весь мир неуклонно движется вперед.

За последние 6 лет в России обнадеживает постепенное увеличение средней продолжительности жизни. На 2012 г. она составляет 70,3 года (средняя продолжительность жизни женщин – 76,1 года, мужчин – 64,3 года) по сравнению с данными шестилетней давности, когда этот показатель не превышал 66 лет (женщины – 73,9 года, мужчины – 61,4 года). То, что сегодня мужчина в России живет в среднем 64,3 года, на 11,8 года меньше женщин, реально угрожает физическому выживанию нации (Росстат 2012 г.).

Около 25% созданных семейных пар не достигают беременности в течение 1 года, среди них 15% лечатся по поводу бесплодия, но все же менее 5% так и остаются бесплодными. Примерно в 40% случаев бесплодие в основе мужское, в 40% – женское, в 20% – смешанное. В 2011 г. среди причин расторжения браков бесплодие составляло около 7,5%. Статистика показывает, что на 2–4-м году брака уровень разводов среди бездетных пар в 2–4 раза выше, чем среди имеющих детей. Примерно 2/3 бесплодных браков расторгаются, тогда как в семьях с детьми число разводов составляет всего 8%. Именно поэтому бесплодие в браке следует рассматривать не только как медико-демографическую, но и как важную социальную проблему.

Проблемы бесплодия

В мире бесплодием страдают в среднем 60–80 млн пар, среди которых от 2 до 10% не могут зачать ребенка естественным путем, но 10–25%, может быть, и хотели, но не имеют возможности иметь больше одного ребенка. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 г. [2] среди пар, обращающихся за специализированной медицинской помощью, бесплодие вызвано, как мы уже отмечали, исключительно женским фактором в 40% случаев, мужским – в 30–40%, в остальных случаях оно является следствием проблем каждого из партнеров или причина его неизвестна. Частота бесплодных браков в России, по разным данным, в среднем составляет 17–30%, в 30–75% случаев причины мужского бесплодия, к сожалению, остаются невыясненными (идиопатическими).

В нашей стране только официально зарегистрировано около 6 млн бесплодных пар, т.е. каждая седьмая супружеская пара на протяжении жизни сталкивается с проблемами планирования семьи и деторождения вследствие нарушений фертильности – бесплодия. Такая распространенность бесплодия – проблема многих индустриальных государств и одна из приоритетных задач создаваемых национальных программ. Бесплодие – одна из наиболее частых причин потери интереса к жизни, работе, тяжелых психосексуальных и эмоциональных расстройств. Уменьшение процента бездетных пар – резерв рождения желанных детей, перспективного увеличения не только населения, но и его будущего репродуктивного потенциала. На протяжении последних десятилетий уровень рождаемости, к сожалению, становится все менее предсказуемым. Снижение общего числа рождений продолжается и за счет бесплодия, и за счет добровольной бездетности. Эта проблема в настоящее время приобрела государственное значение.

Классификация

При диспансерном обследовании состояния репродуктивной системы только женщин истинная распространенность вторичного бесплодия оказалась почти в 2 раза выше, чем по данным обращаемости. Сегодня в неблагоприятных условиях работают

около 1,5 млн женщин, среди общего числа профессиональных заболеваний каждое пятое – у женщин. Факторы производства оказывают отрицательное воздействие и на репродуктивное здоровье мужчин, тем самым вызывая бесплодие и рождение неполноценных детей. Это позволяет утверждать, что репродуктивное здоровье является не только фактором национальной безопасности, но и критерием эффективности социальной и экономической политики государства [1].

По классификации принято рассматривать:

- секреторное бесплодие, обусловленное врожденными и приобретенными заболеваниями;
- экскреторное бесплодие, обусловленное нарушением транспорта сперматозоидов по семявыносящим путям;
- иммунологическое бесплодие;
- бесплодие, когда секреторная недостаточность половых желез сочетается с обструктивным, иммунологическим или воспалительным процессом;
- относительное бесплодие.

Причины

По зарубежным данным [3], причинами нарушений репродуктивной функции у мужчин являются:

- идиопатические – 31,1%;
- варикоцеле – 15,6%;
- эндокринные – 8,9%;
- инфекции – 8%;
- аномалии яичек – 7,8%;
- нарушения эрекции и эякуляции – 5,9%;
- обструкция семенных путей – 1,7%;
- системные заболевания – 3,1%.

По данным ВОЗ, частота идиопатических форм может достигать 70% [2].

К тестикулярным – непосредственно связанным с поражением яичек – причинам относятся:

- крипторхизм;
- орхит (вирусный);
- перекрут яичка;
- цитостатическая, цитотоксическая терапия (химиотерапия);
- радиотерапия;
- генетические причины (синдром Клейнфельтера, Y-дефекция).

Эндокринные причины:

- гипергонадотропный гипогонадизм (первичный);
- гипогонадотропный гипогонадизм (вторичный);
- нормогонадотропный гипогонадизм;
- гиперпролактинемия;
- тестостерондефицитные состояния.

Посттестикулярные причины охватывают:

- врожденную аплазию придатка или семявыносящего протока;
- мулловы простатические кисты;
- обструкцию придатка яичка (врожденную, приобретенную);
- последствия операций на мошонке и в паху;
- выработку антиспермальных антител (АСАТ).

Кроме того, причинами нарушений мужской фертильности и бесплодия могут быть:

- экологические факторы, стресс, болезни, прием лекарственных препаратов;
- варикоцеле;
- сексуальные проблемы – расстройства эрекции и эякуляции;
- идиопатические причины.

Эякулят

За всю жизнь мужчина эякулирует в среднем 7200 раз (из них около 2 тыс. – при мастурбации), выделяя в среднем около 20 л спермы. В одной порции эякулята здорового мужчины может содержаться в среднем

около 500 млн сперматозоидов. Теоретически тогда при одной эякуляции он способен дать жизнь младенцам, которых в 500 раз больше, чем сегодняшнее население планеты. К счастью, из 228 половых актов оплодотворение может произойти только во время одного из них.

Средняя скорость «полета» порции спермы при эякуляции составляет 45 км/ч. Чтобы добраться до яйцеклетки, сперматозоиды должны пройти путь в 7,5–10 см, здоровые сперматозоиды успешно преодолевают его всего за 2,5 с. Одним из показателей фертильности является объем эякулята. По данным простейшего пилотного исследования (оценка проб спермы 10 случайных мужчин после естественного семяизвержения), средний объем одной порции при эякуляции составил 5 мл, а предельное количество порций за 1 половой акт – от 1 до 5. По сводным данным, в норме количество эякулята индивидуально и может колебаться от 2 до 10 мл, в среднем 3–3,5 мл. В составе эякулята – сперматозоиды (10–15%), семенная плазма (секрет семенных пузырьков и предстательной железы), а также слизь и связующие вещества. Количество сперматозоидов в 1 мл может достигать 60–120 млн, 70–80% которых подвижны в течение 30 мин.

Причиной бесплодных браков в большинстве случаев являются изменения количества и качества эякулята. **Олигоспермия** – уменьшение объема эякулята (1–1,5 мл и менее). Ее причины:

- гормональная недостаточность;
- генетические заболевания;
- хронический простатит;
- психические расстройства;
- злоупотребление алкоголем, плохое питание.

У здоровых она может наблюдаться при слишком частых половых актах и эпизодах мастурбации, а также у лиц старше 60 лет. Об истинной олигоспермии можно говорить только при условии исследования спермы после 4–5-дневного воздержания от любых форм семяизвержения перед ее получением.

Олигозооспермия – уменьшение количества зрелых сперматозоидов в эякуляте до 50 млн в 1 мл (так считали до недавнего времени).

1-я степень – количество зрелых сперматозоидов в 1 мл эякулята снижено до 40 млн;

2-я – до 20 млн;

3-я – до 5 млн;

4-я – менее 5 млн.

Ранее думали, что при количестве зрелых сперматозоидов менее 20 млн в 1 мл эякулята, как правило, беременность не наступает. Среди причин выявляли:

- атрофические процессы (двустороннее гидроцеле, двусторонний крипторхизм);
- варикоцеле;
- дегенеративные изменения сперматогенного эпителия (нарушения оксигенации, проходимости семенных путей, воспалительных процессов);
- воздействие ионизирующего излучения;
- хронические интоксикации.

Признанное нормальным количество сперматозоидов в эякуляте с течением времени (XX–XXI вв.) значительно изменилось – так, в 1949 г. оно составляло 80 млн в 1 мл, в 1979 г. его «снизили» до 50 млн, в 1999 г. – до 20 млн, в 2009 г. ВОЗ определила как норму 12–16 млн сперматозоидов в 1 мл эякулята [2]. Возникает закономерный вопрос: что будет считаться нормой к 2050 г.?

Основными причинами снижения мужской фертильности в современных условиях считаются:

- неблагоприятные экологические условия;
- добровольный отказ от сексуальных контактов;
- избыточное потребление алкоголя (в России на одного взрослого в 1 год приходится 13,66–21,5 л чистого алкоголя).

Сперма взрослого здорового мужчины, кроме сперматозоидов, содержит более 80 компонентов, среди которых витамин С, натрий, кальций, цинк, лимонная кислота, фруктоза, белок. Известно, что фрукты и овощи желтого, оранжевого и красного цветов, особенно морковь и помидоры, повышают мужскую фертильность примерно на 10%. Они содержат антиоксиданты – бета-каротин (провитамин А) и ликопин. Антиоксиданты помогают организму нейтрализовать свободные радикалы, которые могут повредить клеточные мембраны и ДНК. Морковь способствует повышению количества и качества спермы лучше всего – на 6,5–8%. Потребление красных овощей и фруктов, особенно томатов, оказалось связано со снижением количества патологических форм сперматозоидов на 8–10%. Ни кофеин, ни алкоголь на качество спермы не влияют [4].

Исследователи США установили, что у тех, кто регулярно занимался физическими упражнениями не менее 1 ч в день, количество сперматозоидов было на 48% больше, чем у тех, кто уделял спорту гораздо меньше времени. У мужчин, занимавшихся физическими упражнениями на свежем воздухе более 1,5 ч в неделю, сперматозоидов в спермограмме было на 42% больше, чем у тех, кто не проводил активно время на свежем воздухе. Они объясняют такую закономерность увеличением количества витамина D, напрямую влияющего на способность мужчины к зачатию, под воздействием солнечного света. У мужчин, умеренно занимающихся тяжелой атлетикой, сперматозоидов на 25% больше, чем у тех, кто не поднимает тяжести, что может быть связано с необходимым для успешного занятия тяжелой атлетикой повышением уровня тестостерона. Однако езда на велосипеде в течение 1,5 ч снижает мужскую фертильность на 34%, что, возможно, связано с давлением на мошонку и повышением температуры в ней.

Распространенность мужского бесплодия (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, азооспермия и грубая олигозооспермия – N46), к сожалению, растет. За последние годы этот показатель увеличился с 44,1 до 70,1 на 100 тыс. мужчин фертильного возраста. Региональный максимум частоты мужского бесплодия зарегистрирован в Магаданской области (386,5), минимум – в Томской (1,5 на 100 тыс. мужчин фертильного возраста). Поскольку частота и структура бесплодного брака статистически определяются по обращаемости, четкое представление об истинной распространенности и структуре бесплодного брака в отдельных регионах и РФ в целом отсутствует [5].

По данным В.А.Божедомова и соавт. [6], этиология и распространенность разных форм мужского бесплодия включает:

- нарушения эрекции и эякуляции – 0,5%;
- урогенитальные инфекции – 32%;
- аномалии развития – 7,2%;
- неблагоприятные внешние воздействия – 7%;
- варикоцеле – 27,4%;
- гипогонадизм – 2,5%;
- иммунный фактор – 17,5%;
- системные заболевания – 5%;
- идиопатические причины – 38%.

Качество эякулята [7], помимо общепринятых методов, сегодня оценивают с помощью исследования акросомной реакции, измерений активных форм кислорода (АФК) – свободных радикалов в суспензии сперматозоидов, оценки хроматина сперматозоидов (нарушения упаковки, фрагментация ДНК).

Избыточная продукция АФК характеризует оксидативный стресс, который имеет место у 38–50% больных с нарушениями качества спермы. Хронический бактериальный простатит приводит к увеличению со-

держания АФК в сперме в среднем в 15 (75%) раз, аутоиммунные реакции против сперматозоидов – в 1,8–8 (40–74%) раз, варикоцеле – в 1,9 раза при отсутствии АСАТ и в 8 раз – при иммунном бесплодии (42–68% случаев). Действие хлорорганических поллютантов и других вредных веществ окружающей среды увеличивает количество АФК в 1,2–1,5 раза [6, 8].

Оксидативный стресс приводит к повреждению хромосом и последующим генетическим нарушениям. Это можно представить следующим образом. Воспалительные изменения половых органов мужчины, в том числе хронический простатит, инфекции, передаваемые половым путем, сахарный диабет, алиментарный дефицит антиоксидантов, обуславливают гиперпродукцию АФК (оксидативный стресс). Он приводит к нарушениям акросомальной реакции, позволяющей сперматозоиду проникать в яйцеклетку, снижает подвижность сперматозоидов, за счет окисления повреждает их ДНК. Повреждение ДНК хромосом сперматозоида и инициирует апоптоз, что приводит к бесплодию, а применение вспомогательных акушерских технологий, в частности интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку, способно вследствие мутаций в половых клетках вызвать не только раннее прерывание беременности, но и доминантные генетические мутации плода вплоть до злокачественных новообразований [8].

Принципы терапии

Мужчина, который желает улучшить качество спермы, вынужден принимать множество лекарственных средств. Консервативное лечение бесплодия комплексное и может включать:

- 1) антиоксиданты;
- 2) витамины;
- 3) микроэлементы;
- 4) ферменты;
- 5) гепатопротекторы и многие другие лекарственные средства.

Существует непосредственная связь между обеспеченностью организма цинком и фертильностью. Суточная потребность здорового мужского организма в цинке – около 11 мг. Высокое содержание цинка в эякуляте жизненно необходимо, поскольку цинк отвечает за сохранность генов в процессе сперматогенеза, обеспечивает нормальное созревание и подвижность сперматозоидов, а также оптимальную консистенцию спермоплазмы. Роль цинка как микроэлемента в мужском организме многогранна. Он оказывает непосредственное влияние на функционирование генетического аппарата, осуществляя «упаковку» ДНК. Каждый цинковый элемент узнает в ДНК определенный фрагмент и совместно с белками обеспечивает структуру «спираль–поворот–спираль». Таким образом, формируется структура ДНК, которая в 10 тыс. раз короче гипотетически линейной молекулы ДНК. Цинк ответственен и за «очистку» ДНК. Он является кофактором эндонуклеаз, осуществляющих специфическую рестрикцию (разрез) ДНК, в том числе фрагментов, поврежденных разными мутагенами и канцерогенами. Кроме того, цинк участвует в сперматогенезе и синтезе тестостерона. Он входит в состав алкогольдегидрогеназы, окисляющей и обезвреживающей этиловый спирт, входит в состав супероксиддисмутазы.

Цинк является внутриклеточным микроэлементом, он содержится в клетках предстательной железы, печени, гипофиза, в глазном яблоке и поджелудочной железе. В ткани простаты дополнительное количество цинка способно уменьшать выраженность воспалительной реакции. Именно цинк обеспечивает антимикробную активность секрета простаты. Содержание цинка в ткани простаты в 10 раз больше, чем в клетках других органов. Его концентрация максимальна в периферической

зоне и минимальна в центральной. Цинк содержится внутри железистых клеток, связан с белками, формирует металлоферменты. Высокая концентрация цинка обнаружена в митохондриях эпителиоцитов, в которых он ингибирует митохондриальную аконитазу, способствуя уменьшению окисления цитратов.

Для всасывания и метаболизма цинка в организме необходим достаточный синтез транспортных белков, который нарушается в условиях дефицита витамина А. Уровень транспортных белков для цинка максимален в молодом организме. С возрастом усвоение и содержание цинка в тканях снижается. Кадмий и свинец не только нарушают его всасывание, но и способны вытеснить цинк из организма. При каждой эякуляции со спермой мужчина теряет 1–3 мг цинка. Эти обстоятельства обуславливают постоянную потребность организма в цинке, витамине А, селене, а также антиоксидантах – витаминах Е и С. Его с успехом обеспечивает производимая PRO.MED.CS Praha a.s. (Чехия) биологически активная пищевая добавка Селцинк® Плюс – антиоксидантный комплекс, который содержит 7,2 мг цинка, 4,8 мг бета-каротина (провитамин А), 0,05 мг селена, 31,5 мг витамина Е и 180 мг витамина С, что при условии ежедневного приема 1–2 таблеток надежно обеспечивает суточные потребности мужского организма.

Необходимо добавить, что бета-каротин подавляет выработку, предотвращает накопление свободных радикалов и АФК. Тем самым он защищает клетки, в том числе иммунные, от повреждения свободными радикалами и таким образом может корректировать иммунитет. Бета-каротин, как провитамин А, по праву считается естественным иммуностимулятором, действующим мягко и неспецифично. Селен – антиоксидант, необходимый для нормального функционирования простаты, вместе с витамином Е, антиоксидантом с выраженной активностью, может способствовать гибели атипичных железистых клеток простаты. Витамин С повышает устойчивость организма к инфекции, снижает выраженность воспалительных реакций, поддерживает ферментную систему антиоксидантной защиты. Следует непременно подчеркнуть, что для отчетливого проявления антиоксидантных свойств витаминов необходимы их количества, превышающие обычную суточную потребность.

Результаты исследований

Демонстративным примером успешного лечебного применения

препарата Селцинк® Плюс у больных хроническим неинфекционным простатитом со снижением фертильности являются сравнительные плацебо-контролируемые исследования, проведенные в НИИ Урологии Росмедтехнологий в 2009 г. у мужчин 18–40 лет с доказанным хроническим простатитом категории ША, длительностью заболевания не менее 6 мес и нарушением фертильности: прием Селцинка Плюс по 2 таблетки ежедневно в течение 1 мес достоверно увеличил объем эякулята на 39%, а количество сперматозоидов в эякуляте – на 56%. При этом общая подвижность сперматозоидов возросла на 37%, а количество нормальных форм – на 18%. Важно отметить, что у всех принимавших Селцинк® Плюс уровень селена в эякуляте достоверно увеличился на 24%, с 42 до 52 мкг/л, что способно защитить железистый эпителий простаты и оптимизировать воздействие антиоксидантов. Полученные результаты оставались стабильными спустя 3 мес после окончания приема препарата.

Таким образом, Селцинк® Плюс при мужском бесплодии способен восполнять дефицит цинка, селена, витаминов Е, А, и С, необходимых для нормального функционирования половой системы. Он повышает количество сперматозоидов, их подвижность, увеличивает число нормальных форм, способствует уменьшению оксидативного стресса, препятствует образованию избытка АФК, обуславливающего эндотелиальную дисфункцию. Возможно его профилактическое назначение пациентам, принимающим диуретики, избыточно потребляющим алкоголь, имеющим признаки дефицита микронутриентов. Позитивный эффект Селцинка Плюс подтверждает его успешное применение у 7–8% мужчин за рубежом.

Преодоление мужского бесплодия – это не только борьба за повышение мужской фертильности, но и меры, направленные на обеспечение нормального копулятивного цикла. Действие цинка тесно связано с процессами оксидации в организме, а его недостаток – с возникновением и прогрессированием эндотелиальной дисфункции, нарушающей деятельность NO-эргических структур организма, обеспечивающих не только соматические, но и сексуальные функции. Поскольку выработка оксида азота (NO) – одна из главных функций эндотелия, нарушение его синтеза (эндотелиальная дисфункция) и деятельности центральных и периферических NO-эргических структур организма является основным

патогенетическим фактором развития нарушений эрекции.

Метаболизм NO в организме охватывает связывание с гемопroteинами плазмы (с помощью гуанилатциклазы), которое обеспечивает естественные клеточные эффекты NO в виде расслабления гладкомышечных клеток сосудов сердца и кавернозных тел. Реакция с супероксид-анионом на фоне избытка АФК, напротив, приводит к образованию оксидантов пероксинитрита и гидроксил-радикала с повреждающим действием на липиды, белки и нуклеиновые кислоты клеток, не только обеспечивающих фертильность, но и ответственных за успешное осуществление копулятивной функции. Эндотелиальная дисфункция – дисбаланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией – уменьшение выработки сосудорасширяющих (вазопротективных) и увеличение синтеза сосудосуживающих (вазодеструктивных) факторов. Ее вызывают и поддерживают:

- генетическая предрасположенность;
- возраст (уменьшение эндотелиального синтеза NO, повышение реактивности эндотелия в отношении сосудосуживающих факторов, изменение активности некоторых форм NO-синтаз);
- курение;
- сердечно-сосудистые факторы риска (гипер- и дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет).

Результаты фундаментальных научных исследований подтверждают данные о том, что оксидативный стресс может быть центральным звеном в патогенезе васкуло- и нейрогенной эректильной дисфункции [9], поскольку:

- а) синтез NO играет центральную роль в физиологии эрекции;
- б) эндотелий является основным его источником [10];
- в) оксидативный стресс способствует эндотелиальной дисфункции и повышенному разрушению NO [11].

Первые научные данные, показывающие важную роль оксидативного стресса в патогенезе эректильной дисфункции, были проведены в 1996 г. [12]. Оксидативный стресс возникает, когда клетки подвергаются воздействию избытка АФК в результате дисбаланса между прооксидантными и защитными механизмами, предоставляемыми антиоксидантами [13]. АФК образуются и при нормальном метаболизме в связи с образованием атомарного кислорода, их основным источником является эндотелий. Тромбоциты и лейкоциты – дополнительные источники реактивных форм кислорода [12].

Взаимодействие между NO и АФК в условиях их избытка является одним из основных механизмов в патогенезе эректильной дисфункции [9], поскольку высокие уровни АФК, как результат оксидативного стресса, ингибируют рост гладкомышечных клеток пещеристых тел [14]. Супероксид, будучи наиболее агрессивной формой АФК, стимулирует апоптоз. Кроме того, супероксид обладает прямым эффектом вазоконстрикции за счет мобилизации ионов кальция [15]. Он связывает синтезируемый NO с образованием пероксинитрита [12], который, в свою очередь, вместе с супероксидом способен более значительно активизировать апоптоз эндотелия, что неизбежно приводит к дальнейшему сокращению синтеза NO [12, 16]. Пероксинитрит ингибирует супероксиддисмутазу, что ведет к неэффективному гладкомышечному расслаблению и увеличивает адгезию тромбоцитов к эндотелию. Ее активирует и снижение количества NO. Все это способствует высвобождению

тромбоксана A₂ и лейкотриенов, которые обладают прямым вазоконстрикторным эффектом [17], нарушающим эрекцию.

Поскольку большинство процессов в организме находится в определенном динамическом равновесии, не только недостаток, но и чрезмерное образование NO может быть возможной причиной прямых повреждений кавернозных тел. Оно может быть следствием асептического воспаления вследствие болезни Пейрони, травмы полового члена, приапизма. При этом также увеличивается количество пероксинитрита. Именно он оказывает выраженное цитотоксическое воздействие на гладкомышечные клетки пещеристых тел [18]. Исследования *in vitro* показали, что в мышцах пещеристых тел, подвергшихся воздействию высоких концентраций NO, значительно снижаются активность ДНК и синтез АТФ [19].

Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* убедительно показывают, что включение антиоксидантов в комплексную терапию мужчин с бесплодием способно не только улучшить их фертильность, но и способствовать предотвращению и эффективному лечению эндотелиальной и эректильной дисфункции [20], позволяет сохранить копулятивную функцию. В целом и то и другое можно рассматривать как реальный путь преодоления мужского бесплодия.

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики; <http://www.gks.ru/>
2. ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; <http://www.who.int/ru/>
3. Brugh VM, Lipschultz LI. Male factor infertility evaluation and management. *Med Clin N Am* 2004; 88: 367–85.
4. Effects of work and life stress on semen quality – Fertility and Sterility, 22.05.2014. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.021
5. Анолихин О.И., Сивков А.В., Бешилиев Д.А. и др. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002–2009 годах по данным официальной статистики. *Эксперим. и клин. урология*. 2011; 1: 6.
6. Божедомов В.А., Торощева М.В., Липатова Н.А. и др. Тезисы 21-й Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека. СПб, 2011.
7. Виноградов И.В., Страшнова А.Л., Афанасьева Л.М. и др. Применение различных методов оценки сперматозоидов в клинической практике. Материалы XI конгресса «Мужское здоровье». М., 2010; с. 195–7.
8. Божедомов В.А. Мужское бесплодие. М., 2009.
9. Jones RW et al. Oxygen free radicals and the penis. *Expert Opin Pharmacother* 2002.
10. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J Urol* 1997.
11. Agarwal A et al. Role of Oxidative Stress in the Pathophysiological Mechanism of Erectile Dysfunction. *Am Soc Andrology* 2006.
12. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 1996.
13. Zalba G. Vascular oxidant stress: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol Biochem* 2000.
14. Sikka S et al. Redox signaling mechanisms and apoptotic response in human cavernosa under oxidative stress. 30th Annual Meeting of Am Soc Andrology 2005.
15. Katusic ZS et al. Superoxide anion is an endothelium-derived contracting factor. *Am J Physiol* 1989.
16. Khan MA et al. The effect of nitric oxide and peroxynitrite on rabbit cavernosal smooth muscle relaxation. *World J Urol* 2001.
17. Jeremy JY et al. Platelets, oxidant stress and erectile dysfunction: an hypothesis. *Cardiovasc Res* 2000.
18. Wink DA et al. The cytotoxicity of nitroxyl: possible implications for the pathophysiological role of NO. *Arch Biochem Biophys* 1998.
19. Rajasekaran M et al. Nitric oxide induces oxidative stress and mediates cytotoxicity to human cavernosal cells in culture. *J Androl* 2001.
20. Agarwal A et al. Role of Oxidative Stress in the Pathophysiological Mechanism of Erectile Dysfunction. *Am Soc Andrology* 2006.

