

О ролях витамина D в профилактике и терапии мужского бесплодия

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.^{1,3}, Гришина Т.Р.¹, Малявская С.И.³

¹ — ФИЦ Информатики и Управления РАН (Институт современных информационных технологий в медицине), г. Москва

² — ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Иваново

³ — ФГБОУ ВО «Северозападный Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ, г. Архангельск

Резюме. Результаты фундаментальных и клинических исследований показывают важность обеспеченности организма мужчины витамином D для (1) формирования яичек, (2) поддержания стероид-синтезирующей и других функций яичек, (3) поддержание функционирования сперматозоидов и, в целом, поддержании фертильности мужского организма.

Ключевые слова: витамин D, репродуктивное здоровье мужчин, сперматогенез, формирование яичек

The roles of vitamin D in the prevention and the therapy of male infertility

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I.Yu.^{1,3}, Grishina T.R.², Malyavskaya S.I.³

¹ — FITS of Informatics and Control Sciences (Institute of contemporary information technology in medicine), Moscow

² — FSBEI IvSMA Russian, Ivanovo

³ — FSBEI NSMU, Russian, Arkhangelsk

Abstract. The results of fundamental and clinical studies show the importance of providing males with vitamin D in order to (1) assist the formation of the testicles, (2) maintain the steroid-synthesizing and other functions of the testicles, (3) maintain the functioning of the spermatozoa and, in general, maintain the male fertility.

Keywords: vitamin D, male reproductive health, spermatogenesis, formation of testicles

Автор, ответственный за переписку:

Громова Ольга Алексеевна — д.м.н., профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА МЗ России; адрес: 153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; тел. +7 (4932) 41-65-25; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Введение

Витамин D поддерживает репродукцию у обоих полов. Рецептор витамина D (VDR) и ферменты метаболизма витамина D представлены в репродуктивных тканях женщин и мужчин в значительных количествах. У женщин, адекватный уровень витамина D необходим для поддержания функционирования клеток гранулёзы и ооцитов, зачатия, развития беременности, а также для профилактики синдрома поликистоза яичников и эндометриоза [1]. У мужчин обеспеченность витамином D ассоциирована с количеством сперматозоидов, их подвижностью и морфологией [2]. Мужчины с тестикулопатией отличаются низкими уровнями 25(OH)D и низкой экспрессией фермента CYP21R. Делеции гена VDR в эксперименте приводят к значительной гонадной

недостаточности, снижению количества сперматозоидов и их подвижности, а также к гистологическим аномалиям в семенниках [3].

Дефицит витамина D часто сочетается с мужским бесплодием. Например, кросс-секционное исследование мужчин в возрасте 20—40 лет (n=559, 195 — фертильны, 364 с бесплодием) указало на более низкие уровни тестостерона и 25(OH)D у мужчин с бесплодием. Более низкие значения 25(OH)D были ассоциированы с более низким качеством спермы, так что уровни 25(OH)D представляют собой независимый фактор, определяющий подвижность и морфологию сперматозоидов ($p < 0,05$) [4].

Важно отметить, что дефицит витамина D легко поддаётся коррекции посредством перорального приёма препаратов витамина D, что является эффективной и безопасной процедурой [5]. Далее,

последовательно рассмотрен комплекс результатов, полученных при проведении клинико-эпидемиологических, фундаментальных и клинических исследований и указывающих на важность витамина D для репродуктивной функции и профилактики мужского бесплодия.

Клинико-эпидемиологические исследования взаимосвязи дефицита витамина D и нарушений репродуктивной функции у мужчин

В крупномасштабном популяционном исследовании мужчин (n=3369) недостаточность витамина D (25(OH)D<20 нг/мл) была ассоциирована со вторичным гипогонадизмом (О.Р. 1,2; p=0,05) и с компенсированным гипогонадизмом (О.Р. 1,5; p=0,03). Уровни 25(OH)D были прямо пропорциональны уровням общего и свободного тестостерона и обратно пропорциональны уровням эстрадиола [6].

На рис. 1 представлены данные для пациентов четырёх групп гонадального статуса, определяемыми пороговыми значениями общего тестостерона (10,5 нмоль/л) и лютеинизирующего гормона (9,4 Ед/л). Большинство мужчин были нормогонадальны (77%), у 9% установлен компенсированный гипогонадизм, у 2% — первичный гипогонадизм и у 12% — вторичный гипогонадизм. У 50% мужчин с гипогонадизмом отмечены уровни 25(OH)D менее 20 нг/мл

(по сравнению с 39% мужчин из нормогонадальной группы (p=0,05).

Уровни 25(OH)D ассоциированы с качеством спермы. Кросс-секционное исследование популяционной выборки здоровых мужчин (n=170, 29±9 лет, ИМТ 24±3 кг/м²) показало, что средние уровни 25(OH)D составили 34±15 нг/мл. Концентрация сперматозоидов, линейная скорость, морфология сперматозоидов были достоверно ниже у мужчин с 25(OH)D<20 нг/мл и с 25(OH)D>50 нг/мл по сравнению с мужчинами с 25(OH)D в диапазоне 20—50 нг/мл (норма 30—80 нг/мл). Таким образом, как низкие, так и очень высокие уровни 25(OH)D могут негативно сказаться на параметрах семенной жидкости [7].

Недостаточность витамина D является фактором риска сниженного качества спермы у мужчин с бесплодием. Интересно отметить, что в клиническом исследовании [8] уровни 25(OH)D в сыворотке крови не показали достоверных ассоциаций с бесплодием или фертильностью. В то же время, уровни 1,25(OH)2D3 сыворотки были значительно ниже при олигоспермии (p<0,05), астеноспермии (p<0,01), олигоастеноспермии (p<0,05) и азооспермия (p<0,01), чем у фертильных мужчин. Уровни 1,25(OH)2D3 также положительно коррелировали с подвижностью и общим количеством сперматозоидов [8]. Это подчеркивает важность определения различных метаболитов витамина D в сыворотке крови, а не только 25(OH)D [9].

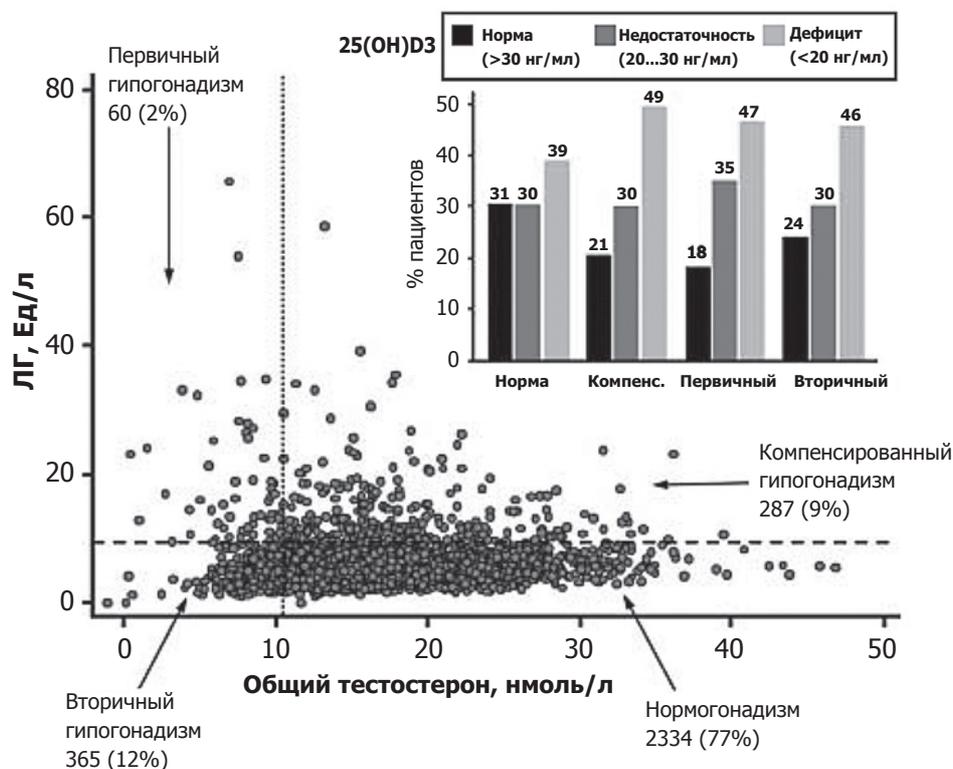


Рис. 1. Взаимосвязь между группами гонадального статуса и статуса витамина D в крупномасштабном популяционном исследовании. Доля мужчин, которые имели достаточный статус витамина D была самой высокой среди нормогонадальной группы (31%) и самой низкой среди лиц с первичным гипогонадизмом (18%)

Результаты молекулярно-биологических исследований указывают на важность метаболизма витамина D для поддержания репродуктивной функции

Сайты специфического связывания активной формы витамина D, кальцитриола (1,25(OH)₂D₃) повсеместно представлены в мужской репродуктивной системе. Например, экспериментальный анализ распределения сайтов связывания витамина D₃ в репродуктивных органах посредством автордиографии показал, что аналог кальцитриола с изотопной меткой ([³H]-солтриол) присутствует в избытке в клетках Сертоли семенников (особенно на стадии спермиоза), эпителии выводных протоков, окончаний придатка, соединительной ткани придатка, пластинке (*lamina propria*) слизистой оболочки, мышечной оболочки семявыносящего канальца, эпителии и мышечной оболочки предстательной железы (рис. 2). Эта схема маркировки характерна для витамина D и отлична от распределения рецепторов других стероидов (дигидротестостерона, эстрадиола и др.) [10].

Данные ауторадиографических исследований, проводимых ещё в 1980 годах, были подтверждены и детализированы более поздними гистологически-

ми и иммуногистохимическими исследованиями распространённости белков, отвечающих за гомеостаз витамина D. Так, рецептор VDR и ферменты метаболизма витамина D найдены в сперматоцитах, сперматидеях, клетках Лейдига, в то время, как только VDR, ферменты CYP27B1 и CYP24A1 экспрессировались в сперматогонии (рис. 3) [11–13].

Анализ экспрессии генов позволил установить по меньшей мере 63 гена, экспрессия которых достоверно изменяется под воздействием 1,25(OH)₂D₃ на первичные тестикулярные клетки взрослого мужчины. Данные гены включают гены метаболизма андрогенов и другие гены, участвующих в репродуктивной функции [14]. Кальцитриол способствует сперматогенезу, в частности, за счёт повышения экспрессии регулятора ABCA1 клеточного гомеостаза холестерина, на основе которого синтезируются стероидные гормоны. Показано, что экспрессия гена ABCA1 действительно влияет на мужскую фертильность [15].

В частности, уровни экспрессии ферментов-цитохромов, поддерживающих метаболизм витамина D, настолько важны для функции сперматозоидов, что могут использоваться в качестве биомаркеров мужской фертильности. Например, снижение активности/экспрессии гена CYP2R1 ассоциированы

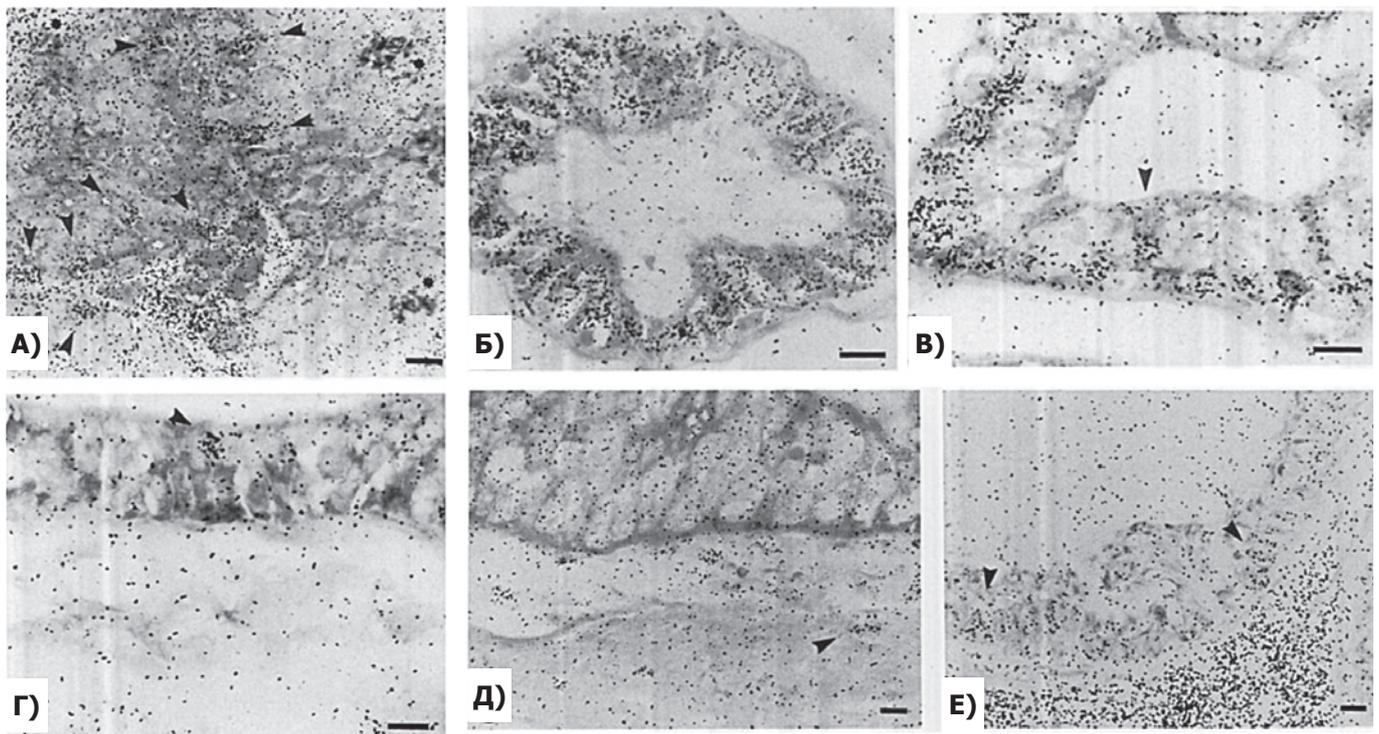


Рис. 2. Ауторадиографическое исследование связывания витамина D в тканях мужской репродуктивной системы

Примечания: Масштабная планка 20 мкм для первого слайда и 10 мкм для всех остальных. (А) в семенниках, витамин D маркировка была обнаружена в клетках Сертоли (стрелки) и наиболее заметна в семенном эпителии и остаточных телах (звездочки); (Б) *Ductuli efferentes*; (В) начальный сегмент придатка яичка, ядерная маркировка присутствует в главных и апикальных клетках (стрелки); (Г) дистальная часть придатка, только некоторые апикальные клетки (стрелки) связывают витамин D; (Д) семявыносящий канал, витамин D связывается на пластинке (*lamina propria*) слизистой оболочки и на гладких мышцах (стрелки), но не в эпителии; (Е) эпителий вентрального сегмента предстательной железы, клетки характеризуются различной степенью связывания витамина D (стрелки).

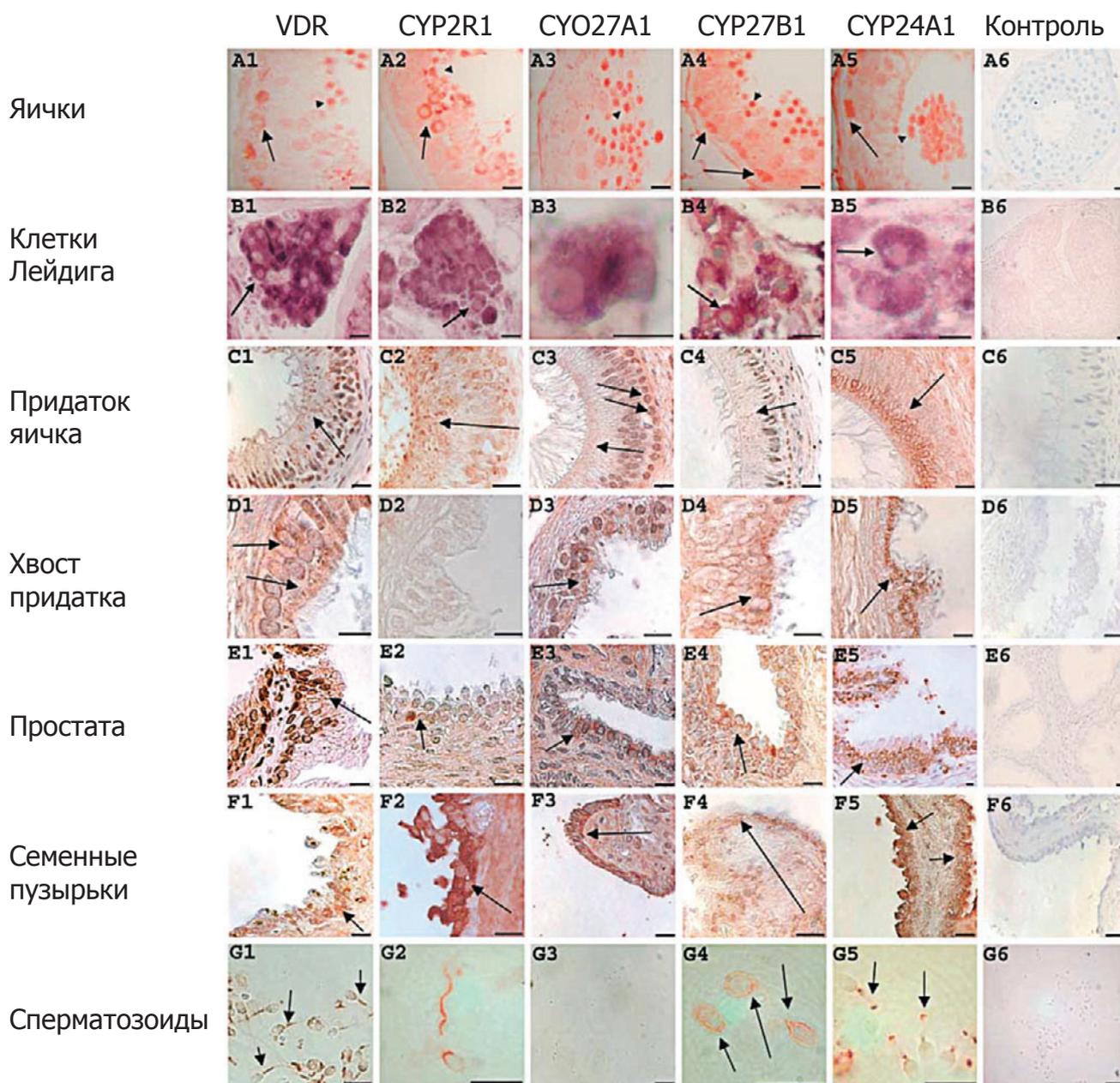


Рис. 3. Экспрессия VDR и ферментов метаболизма витамина D в мужском репродуктивном тракте

Примечания: (A1) VDR найден в ядре и цитоплазме (черная стрелка) сперматогоний и в круглых сперматид (треугольник). (A2) CYP2R10 в зрелых сперматоцитах (стрелки) и круглых сперматид (треугольник). (A3) CYP27A1 круглых сперматид (треугольник). (A4 и A5) CYP27B1 и CYP24A1 в сперматогонии (стрелки) и круглых сперматид (треугольник). (B1-5) клетки Лейдига. (C1-5) Чёрные стрелки указывают на экспрессию VDR и всех ферментов в просвете везикул, в то время как двойная стрелка — на экспрессию CYP27A1 в базальных клетках придатка. (D1-5) Цитоплазматическая экспрессия всех белков кроме CYP2R1. (E1) Ядерная и цитоплазматическая экспрессия (стрелка) в эпителии простаты. (G1) VDR в средней части сперматоцита (стрелки). (G2) CYP2R1 в сперматозоидах эякулята. (A6-G6) Отрицательные контроли с окрашиванием по Майеру. Масштабная планка — 10 мкм.

с развитием системного дефицита витамина D, нарушениями кальциевого гомеостаза, костного метаболизма, тестикулопатии, гипосперматогенеза ($p < 0,05$) [16]. Уровни экспрессии *VDR* и *CYP24A1* в сперматозоидах могут быть использованы в качестве положительных прогностических маркёров качества спермы. Уровни экспрессии *VDR*, в частности, способствуют негеномному увеличению концентрации внутриклеточного кальция, который увеличивает подвижность сперматозоидов [17].

Экспрессия фермента *CYP24A1* (инактивирует витамин D) в кольцевом пространстве сперматозоида (*annulus*) является перспективным маркером качества спермы. Сравнения здоровых ($n=53$) и субфертильных мужчин ($n=77$) в возрасте 20—40 лет показали, что *CYP24A1* и *VDR* были либо одновременно представлены или отсутствовали у 80% сперматозоидов. Среднее число *CYP24A1*-экспрессирующих спермиев составляла 1% у субфертильных мужчин и 25% у здоровых лиц ($p < 0,0005$). Экспрессия *CYP24A1* положительно коррелировала с общим количеством сперматозоидов, их подвижностью и морфологией ($p < 0,004$). Наличие более 3% *CYP24A1*-положительных сперматозоидов позволило отличить 67% здоровых мужчин от субфертильных, в то время, как только 22% субфертильных мужчин имели уровни *CYP24A1*-положительных сперматозоидов более 3% [18].

Экспериментальные исследования эффектов дефицита витамина D на репродуктивную функцию

Хронический дефицит витамина D замедляет сперматогенез путём нарушения функций клеток Сертоли и клеток Лейдига. В эксперименте 30-дневные крысы-самцы в течение 90 сут были помещены на витамин-D-дефицитную диету. Функция яичек этих животных сравнивали с крысами той же возрастной группы, находившимися на диете с достаточным содержанием витамина D. У витамин-D-дефицитных животных наблюдалось значительное снижение общего веса тела, числа сперматозоидов в яичках и придатках, снижение активности глутамилтранспептидазы (которая является показателем функционирования клеток Сертоли). Гистологическое исследование семенников показало значительное снижение числа функциональных клеток Лейдига при наличии дефицита витамина D [19].

В трансгенной модели дефицита активной формы витамина D, 1,25(OH)₂D₃ (гомозиготная делеция гена 1-гидроксилазы) развивается мужское бесплодие, характеризующееся снижением количества сперматозоидов и их подвижности, снижением уровней тестикулярных кальциевых каналов и более низкими уровнями внутриклеточного кальция, а также гистологическими аномалиями яичек. На фоне дефицита витамина усиливается апоптоз сперматогенных клеток (увеличение уровней проапопто-

тических белков Вах и каспазы-3, снижение проапоптоического Bcl-XL) [20].

В трансгенной модели хронического дефицита 1,25(OH)₂D₃ отмечено снижение массы семенников, отношения массы семенников/тела, а количества сперматозоидов в придатке по сравнению с интактной группой на обычной диете. Гистологический анализ указал на нарушения в эпителии семенников, нарушение упорядочения сперматогенных клеток, нарушение формы сперматидов в семенном эпителии. Очень немногие из зрелых сперматозоидов наблюдались на гистологических срезах хвостовой части придатка (рис. 4).

Дефицит активной формы витамина, 1,25(OH)₂D₃, отрицательно сказывался на морфологии и подвижности сперматозоидов. Электронная микроскопия обнаружила ультраструктурные нарушения в головках спермиев, в т.ч. деформированные верхушечные части головок спермиев и набухшие клеточные мембраны. В то же время, на сагиттальных срезах или на сечениях волокнистых структур оболочки сперматозоидов ультраструктурных аномалий не отмечено (рис. 5). Процент подвижных сперматозоидов, средняя скорость движения и средняя прямолинейная скорость сперматозоидов были резко снижены у трансгенных мышей по сравнению с интактным контролем [20].

В семенниках трансгенных мышей, по сравнению с интактными животными, отмечено достоверное повышение количества апоптотических сперматогенных клеток (рис. 6) и уровней проапоптотических белков Вах и каспазы-3 [20].

Экспериментальные исследования эффектов препаратов витамина D на репродуктивную функцию

Кальцитриол модулирует функционирование клеток Сертоли и сперматоцитов как за счёт геномных и негеномных механизмов действия. С помощью геномных механизмов 1,25(OH)₂D₃ регулирует экспрессию ферментов биосинтеза андрогенов в клетках Сертоли, посредством негеномного механизма (в частности, активация сигнальных каскадов протеинкиназ A и C, MEK-киназы) 1,25(OH)₂D₃ стимулирует поглощение кальция и увеличивает активность гамма-глутамил транспептидазы. Увеличение потока Ca²⁺ в плазматической мембране регулирует секреторные процессы в клетках Сертоли [21].

В эксперименте дотации витамина D способствовали восстановлению тестикулярной функции у крыс, находившихся на витамин-D-дефицитной диете в течение 3 мес. При дефиците витамина D масса тела и функция яичек значительно снизились, а сперматогенез был существенно замедлен. Применение витамина D в течение 1 мес. достоверно улучшило функцию яичек за счёт устранения нарушений в функционировании клеток Сертоли и Лейдига [22].

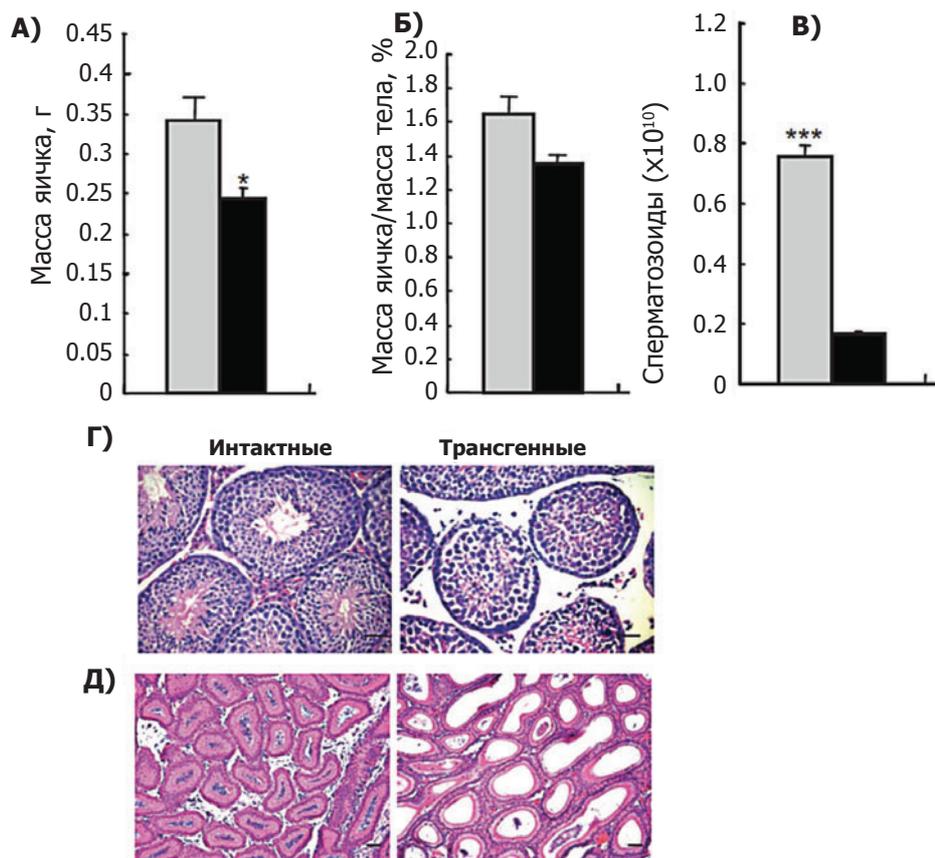


Рис. 4. Воздействие дефицита 1,25(OH)2D3 (трансгенные модели с делецией 1-гидроксилазы) на сперматогенез
Примечания: (А) масса семенников, (Б) отношение массы семенников/тела, (В) количество сперматозоидов (Г, Д) окрашенные гематоксилином/эозином срезы семенников (Г) и хвостовой части придатка (Д). Масштабная планка 50 мкм. * $p < 0,05$ и *** $p < 0,001$ по сравнению с интактными.

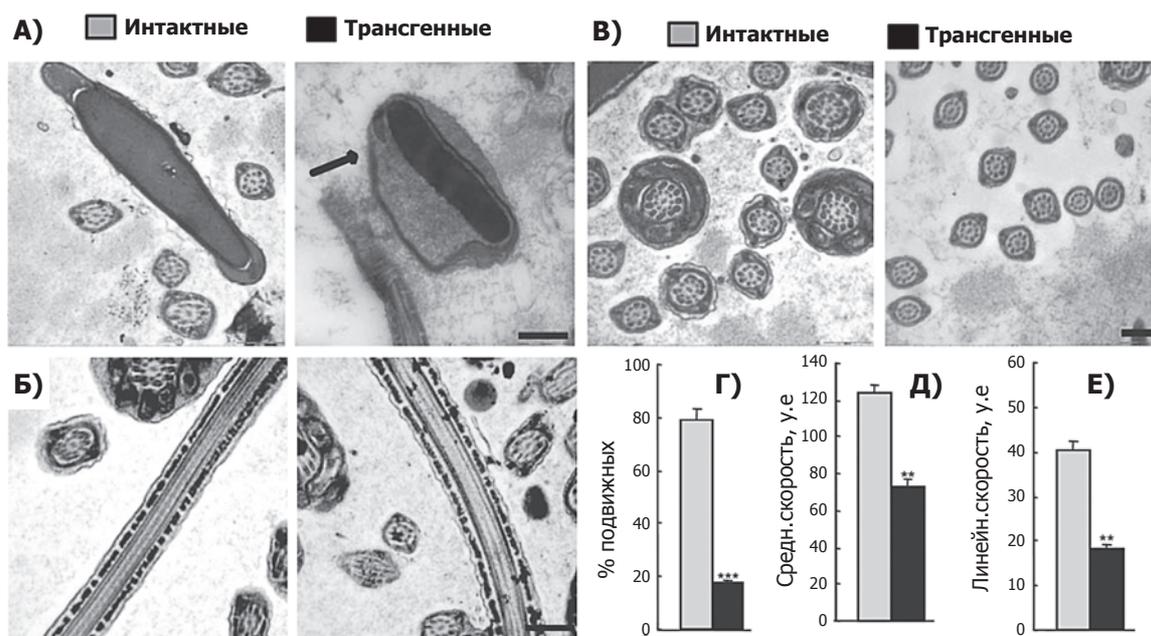


Рис. 5. Последствия воздействия дефицита 1,25(OH)2D3 на морфологию и подвижность сперматозоидов
Примечания: (А—В): Электронные микрофотографии головок сперматозоидов (А) и основной части сперматозоидов на сагиттальных срезах (Б) и сечениях (В). (Г—Е): параметры подвижности сперматозоидов. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — разница по сравнению с интактными.

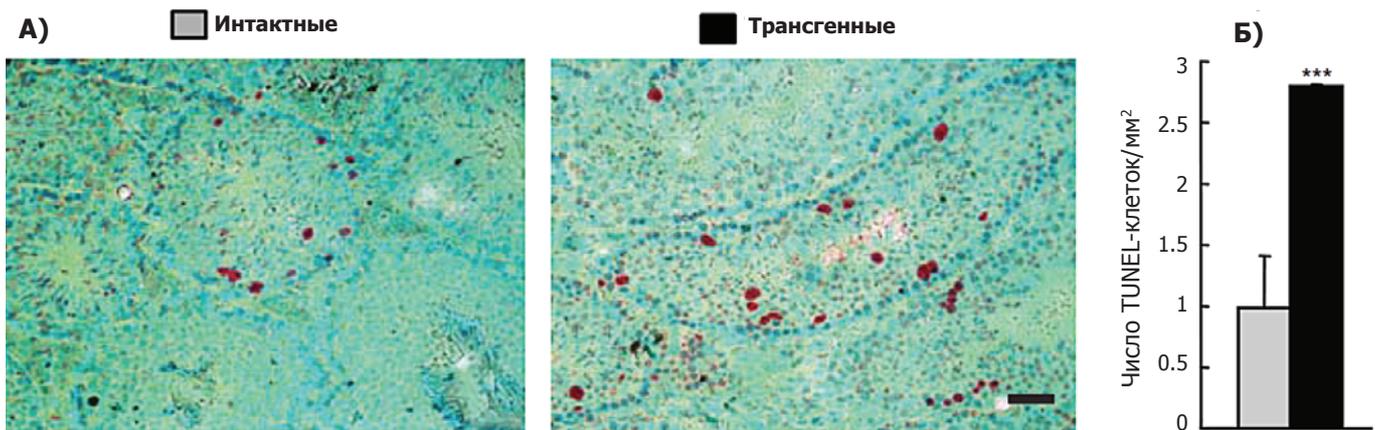


Рис. 6. Последствия дефицита 1,25(OH)2D3 и апоптоз сперматогенных клеток

Примечания: А) микрофотографии парафиновых срезов семенников, окрашенные красителем «TUNEL», регистрирующим апоптотические клетки. Масштабная линейка 50 мкм. Б) Количество окрашенных TUNEL сперматогенных клеток на 1 мм².

Физиологические эффекты 1,25-дигидроксивитамина D3 в линии TM4 клеток Сертоли включают дозозависимое быстрое поглощение Ca^{2+} ($p < 0,05$), опосредованное взаимодействием с рецептором VDR. Поэтому, данный отклик клеток Сертоли был специфичным строго для 1,25(OH)2D3 и не мог быть вызван 25-гидроксивитамином D3, эстрадиолом, кортизолом, прогестинами или тестостероном. Сочетание тестостерона и 1,25(OH)2D3 ингибировало поглощение кальция ($p < 0,01$) [23].

В эксперименте, биологически активная форма витамина D, 1,25 (OH)2D3, в дозах 10 нмоль/л и 100 нмоль/л дозозависимо увеличивала выработку тестостерона и уровни митохондриальной дегидрогеназы при воздействии лютеинизирующего гормона (ЛГ) на клетки Лейдига в культуре [24].

Дотации витамин D улучшали тестикулярную функцию в стрептозотоциновой модели диабета. Длительная гипергликемия при диабете стимулирует повышение уровней провоспалительных цитокинов, снижение уровня тестостерона и нарушения продукции, функционирования и антиоксидантного баланса сперматоцитов. Пероральные дотации 1,25(OH)2D3 в течение 12 мес нормализовал эти показатели состояния репродуктивной системы. Кальцитриол тормозил чрезмерное повышение провоспалительных биомаркеров, нормализовал синтез андрогенов яичками, способствовал снижению апоптоза тестикулярных клеток в модели диабета (повышалась экспрессия анти-апоптотического Bcl-2, снижалась экспрессия и активность про-апоптотических Bax, каспаза-3 и каспаза-8 [25].

Создание модели диабета снижало количество и качество сперматозоидов (подвижность, морфология). Отрицательное воздействие стрептозотоцина значительно уменьшалось в при пероральном приёме 1,25(OH)2D3 (0,1 мкг/кг или 0,03 мкг/кг) по сравне-

нию с контрольной группой (диабет+плацебо). Нормализация показателей спермы при приёме витамина D сопровождалась устранением гистологических нарушений. При создании модели диабета отмечено обеднение тестикулярной ткани клетками Лейдига, дегенерация семенных канальцев, исчезновение центрально расположенных спермиев и сперматид в просветах семенных канальцев. Витамин D частично нивелировал эти изменения [25].

Электронная микроскопия показала значительные ухудшения в семенниках крыс в группе диабета по сравнению с интактной группой: крупные вакуоли, набухание митохондрий и эндоплазматического ретикулума, утолщенная сосудистая базальная мембрана. В интактных группах, клетки Лейдига были многоугольными или веретеновидными, ядерный хроматин окрашивался светлее, а эндоплазматическая сеть и митохондрии имели четкую структуру. При приёме 1,25(OH)2D наблюдался промежуточный уровень повреждений, что соответствует частичной компенсации негативного воздействия стрептозотоцина (рис. 7) [25].

В эксперименте, витамин D приводит к значительному улучшению репродуктивной функции во фторидной модели бесплодия. В группе животных, получавших фторид натрия, отмечено значительное снижение количества сперматозоидов ($p < 0,001$), их подвижности ($p < 0,001$), линейной скорости ($p < 0,01$), масса придатка ($p < 0,05$) по сравнению с интактным контролем. При приёме витамина D наблюдалось значительное улучшение количества сперматозоидов ($p < 0,001$), подвижности ($p < 0,01$), линейной скорости ($p < 0,05$) [26] по сравнению с плацебо. Заметим, что в России проблема флюороза весьма актуальна, особенно в центральной России и восточной Сибири [27].

Гистологический анализ семенников интактной группы показал нормальный сперматогенез с раз-

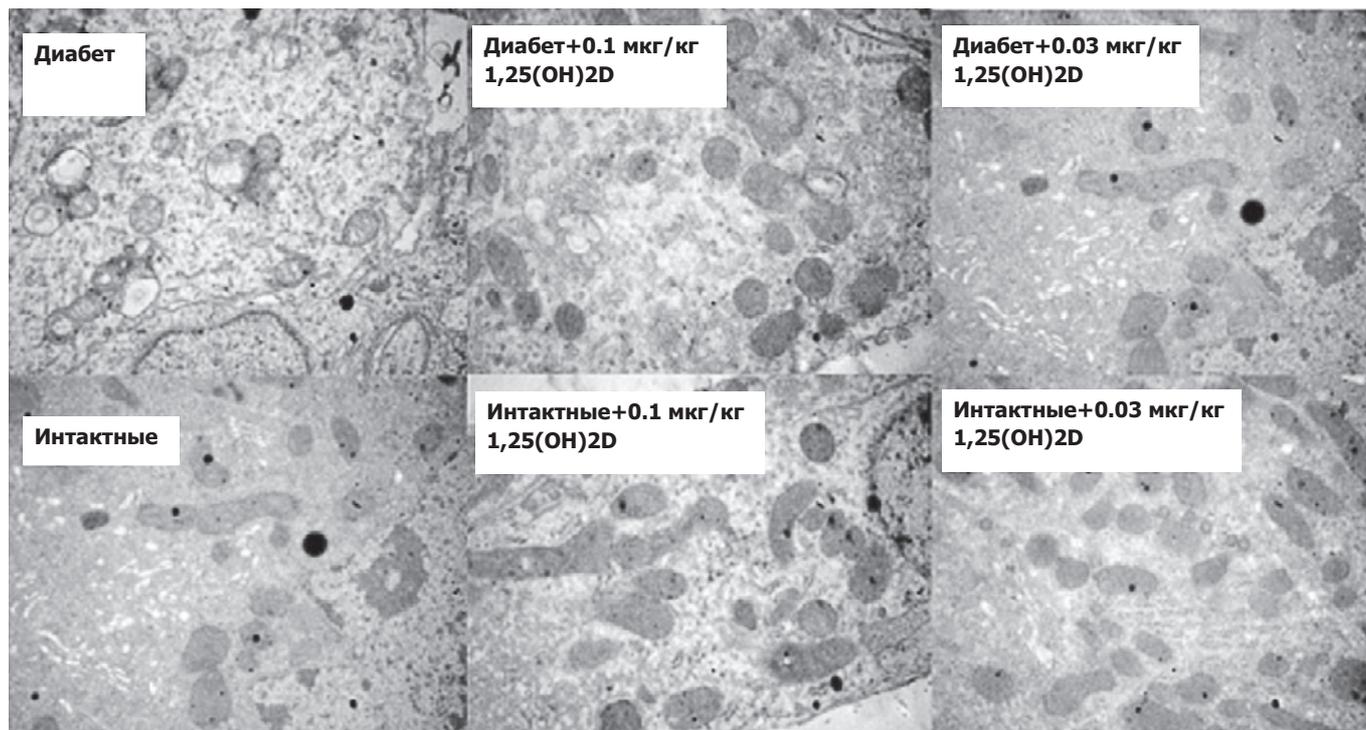


Рис. 7. Гистологические изменения в тестикулярной ткани в стрептозотоциновой модели диабета и при использовании витамина D *per os*. Электронная микроскопия, увеличение $\times 20000$

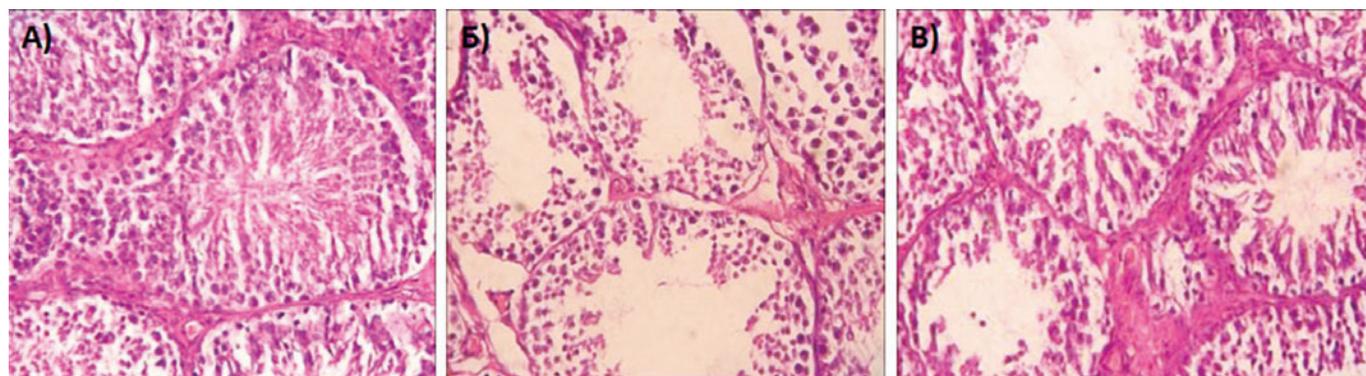


Рис. 8. Эффективность витамина D в модели флюороза
 Примечания: а) Тестикулярная гистология интактной группы, б) модель флюороза, в) флюороз + витамин D

личными стадиями дифференцировки и созревания, сперматозоидами в просвете семенных канальцев. В модели флюороза отмечено отсутствие дифференциации и созревания сперматоцитов и инфильтрация в интерстициальной области семенных канальцев. Не найдено зрелых сперматозоидов в просветах семенных канальцев. При использовании дотаций витамина D обнаружено улучшение сперматогенной активности: ряд зрелых спермиев обнаружен в просвете канальцев, по сравнению с группой плацебо (рис. 8).

1,25(ОН) $2D_3$ индуцирует быстрое увеличение уровней Ca^{2+} в 5—10 раз в 80% подвижных сперматозоидов. Увеличение уровней Ca^{2+} начиналось в области шейки сперматозоида и распространялось к головке. Увеличение амплитуды Ca^{2+} при воздействии

1 нМ 1,25(ОН) $2D_3$ составило 40—80% от амплитуды, вызываемой 10 нМ прогестероном [11] (рис. 9). Увеличение Ca^{2+} , индуцированный 1,25(ОН) $2D_3$ был преимущественно наблюдается в области шейки, с последующим замедленным ростом уровней Ca^{2+} в головке. Повышение уровней кальция соответствует увеличению подвижности сперматозоидов.

О клинических исследованиях эффектов компенсации дефицита витамина D

Сравнительное исследование пациентов с астенозооспермией (n=107) и контрольной группы (n=235) показало, что диета, включающая достаточное потребление антиоксидантных нутриентов, существен-

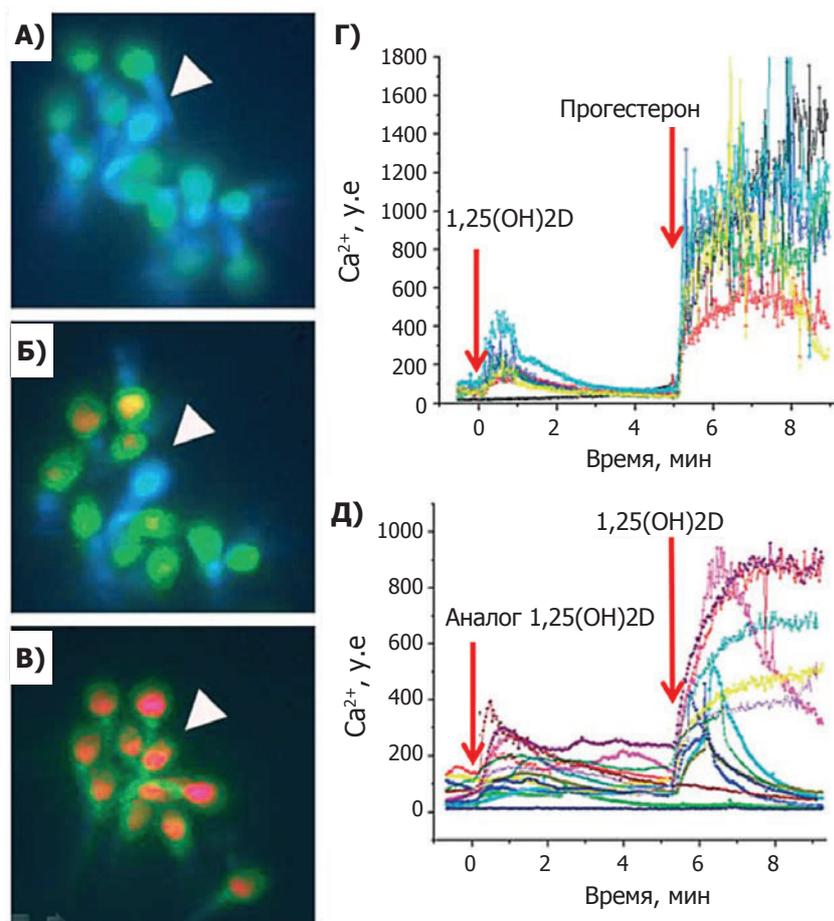


Рис. 9. Витамин D и внутриклеточная концентрация ионов Ca^{2+} в сперматозоидах человека

Примечания: (А) Цвет указывает на концентрацию внутриклеточного кальция в сперматозоидах (от низкого к высокому уровню (синий, зелёный, жёлтый и красный)). Треугольник указывает на сперматозоид, не отвечающий на воздействие (нон-респондер). (Б) Быстрое изменение уровня внутриклеточного кальция после добавления 1 нМ 1,25(OH)₂D₃. (В) Изменения в Ca^{2+} после добавления прогестерона. (Г) Увеличение Ca^{2+} после обработки в присутствии 1 нМ 1,25(OH)₂D₃. (Д) Увеличение Ca^{2+} после внесения 1 нМ аналога кальцитриола (1,25(OH)₂-люмистерола) и 1 нМ 1,25(OH)₂D₃. Каждая кривая отражает концентрации Ca^{2+} в одном сперматозоиде.

но снижает риск астенозооспермии. Стилль питания, включающий высокое потребление витаминов D, E, C, цинка, фолатов, селена и полиненасыщенных жирных кислот снижал риск астенозооспермии на 51% ($p=0,004$) [28].

Даже в низких дозах (200 МЕ/сут, 3 мес) витамин D в сочетании с кальцием (600 мг/сут) достоверно улучшал состояние пациентов с идиопатической олигоастенозооспермией, улучшая, в частности, подвижность сперматозоидов. Сочетанный приём витамина D и кальция приводил к увеличению количества подвижных сперматозоидов от $9,8 \pm 3,7$ млн до 21 ± 7 млн ($p < 0,05$), а долю прогрессивно подвижных сперматозоидов — от $18 \pm 10\%$ до $28 \pm 5\%$ ($p < 0,05$) [29].

Как было показано выше, инсулинрезистентность и сахарный диабет 2-го типа (СД2) способствуют развитию мужского бесплодия. Витамин D является важным фактором в устранении инсулин-

резистентности. Например, мета-анализ 21 проспективного исследования включил 76 220 участников (4 996 случаев СД2). В квартиле пациентов с самыми высокими уровнями 25(OH)D, относительный риск СД2 составил 0,62 (95% ДИ 0,54—0,70). Более высокие уровни 25(OH)D были ассоциированы с более низким риском развития диабета вне зависимости от пола, продолжительности наблюдений, размера выборки, или метода измерения концентраций 25(OH)D. Увеличение уровней 25(OH)D на каждые 10 нмоль/л соответствовало снижению риска развития СД2 на 4% (95% ДИ 3—6; $p < 0,0001$) [30] (рис. 10).

В группе 92 обследованных с высоким риском развития СД2 (средний возраст 57 лет, ИМТ 32 кг/м², HbA1c — 5,9%), краткосрочное (в течение 16 нед) применение холекальциферола приводило к достоверному увеличению секреции инсулина (62 ± 39 по сравнению с — 36 ± 37 мЕд/л/мин в контрольной

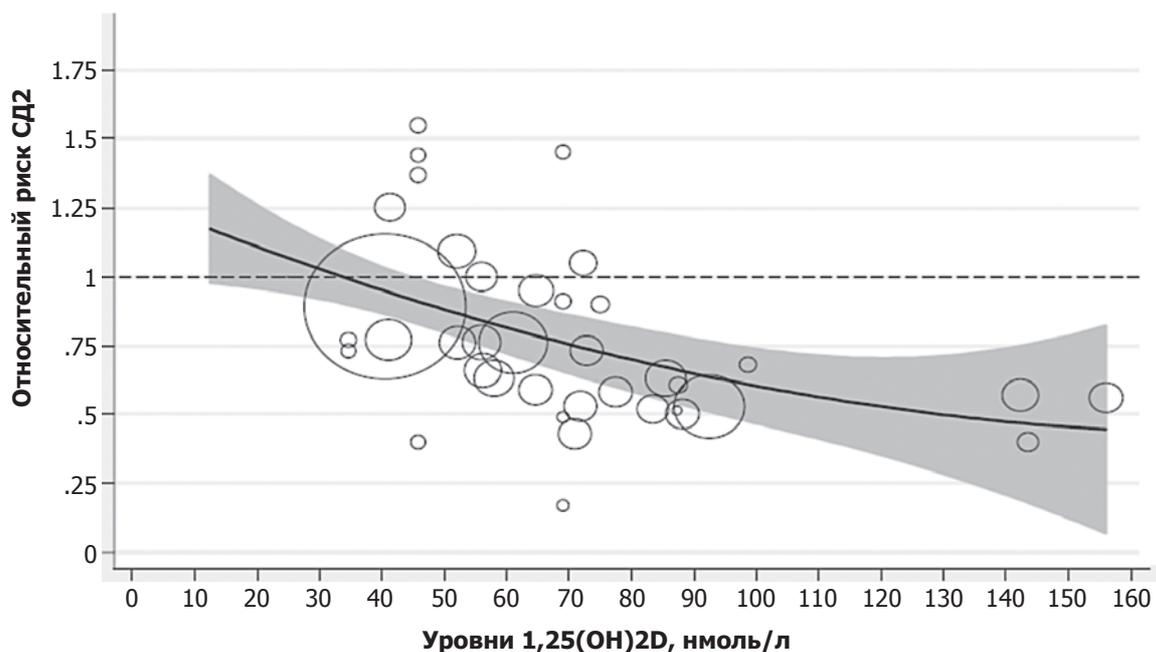


Рис. 10. Регрессионный анализ взаимосвязи уровней 25(OH)D и риска СД2 по результатам мета-анализа 18 исследований

Примечания: Каждая окружность соответствует одному исследованию, диаметр окружности отражает разброс значений в соответствующем исследовании. Увеличение уровней 25(OH)D на каждые 10 нмоль/л соответствовало снижению риска развития диабета на 4%.

группе, $p=0,05$) [31]. В другом исследовании, 80 пациентов с СД1, имевшие уровни 25-гидроксивитамина D уровне менее 50 нмоль/л, получали 4000 МЕ/сут витамина D3 и 1200 мг/сут кальция в течение 12 недель. Наблюдалась положительная динамика по снижению уровней гликированного гемоглобина ($p=0,001$) [32]. Таким образом, витамин D может успешно использоваться для профилактики и лечения СД2. В практике используются водные и масляные растворы витамина D ориентированные для применения в педиатрии (1 кап. 200 МЕ Бебисан, 1 кап. 500 МЕ Аквадетрим, 1 кап 500 МЕ Вигантол) и таблетированные формы (Ультра-Д в форме жевательных таблеток, содержащих 1000 МЕ/таб., для использования у пациентов старше 18 лет). Суточная доза для коррекции у мужчин с репродуктивными проблемами подбирается индивидуально, начиная с 1000 МЕ и выше до 8000...10000 МЕ/сут. Например, при назначении витамина в виде таб. Ультра-Д 1000 МЕ оптимальная доза 3000...5000 МЕ/сут может приниматься за 3 приёма — по 1 таб. 3—5 раз в день. Однако при низкой приверженности пациентов к терапии рекомендуется суточную дозу давать за 1 приём — 3000—5000 МЕ/сут утром за завтраком или в обед.

Заключение

Результаты фундаментальных и клинических исследований показывают важность обеспеченности организма витамином D для (1) формирования яичек, (2) поддержания стероид-синтезирующей и других функций яичек, (3) поддержание функционирования сперматозоидов и, в целом, поддержании фертильности мужского организма. Совершенно очевидно, что комплексный подход к лечению мужского бесплодия должен включать коррекцию дефицита витамина D (до достижения уровней 25(OH)D в сыворотке крови, по крайней мере, 30 нг/мл). Коррекция должна быть длительной (6—12 мес), не прерываться в летний период и ежедневной, включающей приём холекальциферола в дозах 6000—8000 МЕ/сут (при сочетании с ожирением — до 12000 МЕ/сут в течение 3—6 мес [33]), после чего используется «поддерживающая» доза (3000—6000 МЕ/сут). Эффектов повышения качества спермы следует ожидать уже через 2—3 мес. Терапия витамином D должна проводиться под наблюдением врача-андролога, уролога или эндокринолога. Конечно, помимо дотаций витамина D, также необходимо нормализовать рацион питания (особенно по жирам), устранить приём алкоголя, курение и гиподинамию.

Литература

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017, ISBN: 978-5-9704-4058-2, 568.
2. Anagnostis P, Karras S, Goulis D.G. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract.* 2013; 67 (3): 225—35 doi.
3. Lerchbaum E., Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166 (5): 765—78 doi.
4. Yang B., Sun H., Wan Y., Wang H., Qin W., Yang L., Zhao H., Yuan J., Yao B. Associations between testosterone, bone mineral density, vitamin D and semen quality in fertile and infertile Chinese men. *Int J Androl.* 2012;35 (6): 783—92 doi.
5. Vanni V.S., Viganò P., Somigliana E., Papaleo E., Paffoni A., Pagliardini L., Candiani M. Vitamin D and assisted reproduction technologies: current concepts. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014; 12:47 doi.
6. Lee D.M., Tajar A., Pye S.R., Boonen S., Vanderschueren D., Bouillon R., O'Neill T.W., Bartfai G., Casanueva F.F., Finn J.D., Forti G., Giwercman A., Han T.S., Huhtaniemi I.T., Kula K., Lean M.E., Pendleton N., Punab M., Wu F.C. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol.* 2012;166 (1): 77—85 doi.
7. Hammoud A.O., Meikle A.W., Peterson C.M., Stanford J., Gibson M., Carrell D.T. Association of 25-hydroxy-vitamin D levels with semen and hormonal parameters. *Asian J Androl.* 2012; 14 (6): 855—9 doi.
8. Zhu C.L., Xu Q.F., Li S.X., Wei Y.C., Zhu G.C., Yang C., Shi Y.C. Investigation of serum vitamin D levels in Chinese infertile men. *Andrologia.* 2016; *Andrologia:* 101111/and12570.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гилельс А.В., Гришина Т.Р., Томилова И.К. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин-D-зависимых патологий, Фармакокинетика и Фармакодинамика, 2016; 4: 9—18.
10. Schleicher G., Privette T.H., Stumpf W.E. Distribution of soltriol [1,25(OH)₂-vitamin D₃] binding sites in male sex organs of the mouse: an autoradiographic study. *J Histochem Cytochem.* 1989; 37 (7): 1083—1086.
11. Blomberg Jensen M. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function. *Reproduction.* 2012; 144 (2): 135—52 doi.
12. Blomberg Jensen M., Nielsen J.E., Jorgensen A., Rajpert-De Meyts E., Kristensen D.M., Jorgensen N., Skakkebaek N.E., Juul A., Leffers H. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod.* 2010; 25 (5): 1303—11 doi.
13. Johnson J.A., Grande J.P., Roche P.C., Kumar R. Immunohistochemical detection and distribution of the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in rat reproductive tissues. *Histochem Cell Biol.* 1996; 105 (1): 7—15.
14. Hofer D., Munzker J., Schwetz V., Ulbing M., Hutz K., Stiegler P., Zigeuner R., Pieber T.R., Muller H., Obermayer-Pietsch B. Testicular synthesis and vitamin D action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (10): 3766—73 doi.
15. Hirai T., Tsujimura A., Ueda T., Fujita K., Matsuoka Y., Takao T., Miyagawa Y., Koike N., Okuyama A. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin d on testicular morphology and gene expression in experimental cryptorchid mouse: testis specific cDNA microarray analysis and potential implication in male infertility. *J Urol.* 2009; 181 (3): 1487—92 doi.
16. Foresta C., Strapazzon G., De Toni L., Perilli L., Di Mambro A., Muciaccia B., Sartori L., Selice R. Bone mineral density and testicular failure: evidence for a role of vitamin D 25-hydroxylase in human testis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (4): E646—52 doi.
17. Vitamin D and male reproduction. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10 (3): 175-86 doi.
18. Blomberg Jensen M., Jorgensen A., Nielsen J.E., Bjerrum P.J., Skalkam M., Petersen J.H., Egeberg D.L., Bangsbo S., Andersen A.N., Skakkebaek N.E., Juul A., Rajpert-De Meyts E., Dissing S., Leffers H., Jorgensen N. Expression of the vitamin D metabolizing enzyme CYP24A1 at the annulus of human spermatozoa may serve as a novel marker of semen quality. *Int J Androl.* 2012; 35 (4): 499—510 doi.
19. Sood S., Marya R.K., Reghunandan R., Singh G.P., Jaswal T.S., Gopinathan K. Effect of vitamin D deficiency on testicular function in the rat. *Ann Nutr Metab.* 1992;36 (4): 203—208.
20. Sun W., Chen L., Zhang W., Wang R., Goltzman D., Miao D. Active vitamin D deficiency mediated by extracellular calcium and phosphorus results in male infertility in young mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308 (1): E51—62 doi.
21. Zanatta L., Bouraima-Lelong H., Delalande C., Silva F.R., Carreau S. Regulation of aromatase expression by 1alpha,25(OH)₂ vitamin D₃ in rat testicular cells. *Reprod Fertil Dev.* 2011; 23 (5): 725—35 doi.
22. Sood S., Reghunandan R., Reghunandan V., Marya R.K., Singh P.I. Effect of vitamin D repletion on testicular function in vitamin D-deficient rats. *Ann Nutr Metab.* 1995;39 (2): 95—98.
23. Akerstrom V.L., Walters M.R. Physiological effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in TM4 Sertoli cell line. *Am J Physiol.* 1992; 262 (6 Pt 1): E884—E890.
24. Huang Y., Jin H., Chen J., Jiang X., Li P., Ren Y., Liu W., Yao J., Folger J.K., Smith G.W., Lv L. Effect of Vitamin D on basal and Luteinizing Hormone (LH) induced testosterone production and mitochondrial dehydrogenase activity in cultured Leydig cells from immature and mature rams. *Anim Reprod Sci.* 2015; 158: 109—14 doi.
25. Ding C., Wang Q., Hao Y., Ma X., Wu L., du M., Li W., Wu Y., Guo F., Ma S., Huang F., Qin G. Vitamin D supplement improved testicular function in diabetic rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;473 (1): 161—7 doi.
26. Kumar N., Sood S., Arora B., Singh M., Beena, Roy P.S. To Study the Effect of Vitamin D and E on Sodium-Fluoride-induced Toxicity in Reproductive Functions of Male Rabbits. *Toxicol Int.* 2012; 19 (2): 182—7 doi.
27. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М., ГэотарМед, 2008, 968.
28. Eslamian G., Amirjannati N., Rashidkhani B., Sadeghi M.R., Hekmatdoost A. Nutrient patterns and asthenozoospermia: a case-control study. *Andrologia.* 2016; *Andrologia:* 101111/and12624.
29. Deng X.L., Li Y.M., Yang X.Y., Huang J.R., Guo S.L., Song L.M. [Efficacy and safety of vitamin D in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2014; 20 (12): 1082—1085.
30. Song Y., Wang L., Pittas A.G. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2013;36 (5): 1422—8 doi.
31. Mitri J. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic beta cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94 (2): 486—94.
32. Aljabri K.S., Bokhari S.A., Khan M.J. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med.* 2010; 30 (6): 454—458.
33. Holick M.F. Evaluation, treatment and Prevention of Vitamin D deficiency: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Metab.* 2011; 9: 1911—1930.