

ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СПЕРМАТОЗОИДАХ У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ)

А. А. Артамонов¹, А. В. Астахова¹; С. В. Боголюбов^{1,2}

¹*ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России*

²*ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, г. Москва, Россия*

По данным ряда исследований в России, частота бесплодия в браке достигает 16 % и не отмечается тенденции к ее снижению. Всемирная организация здравоохранения утверждает, что если частота бесплодия в стране превышает 15 %, это становится не только медицинской, но и социально-демографической проблемой. По данным Научного центра акушерства и гинекологии Минздрава РФ, в России на сегодняшний день бесплодны 7-8 млн российских женщин и 3-4 млн мужчин. В структуре бесплодия до 45 % приходится на долю женщин и 40 % – на долю мужчин [1].

Одной из причин снижения мужской фертильности является ожирение. Установлено, что 1,9 млрд. человек в мире страдают избыточной массой тела, из них свыше 650 миллионов страдают ожирением. В 2016 году около 11 % взрослых мужчин планеты имели ожирение и 39 % – избыточную массу тела [2]. Известно, что ожирение негативно влияет на гормональный профиль мужчины, и ассоциировано с гипогонадизмом. Взаимосвязь между ожирением и показателями спермы по данным имеющихся исследований крайне противоречивы: по мнению одних авторов, ожирение влияет на параметры спермы, по мнению других – нет [3, 4].

Традиционное изучение показателей спермограммы является основным видом обследования мужчин при нарушениях фертильности. Но в последние годы все чаще в клинической практике используются дополнительные методы исследования сперматозоидов, которые позволяют изучить не только функциональные свойства сперматозоидов, определяющие их репродуктивный потенциал, но и ультраструктурные изменения, влияющие на оплодотворение и раннее эмбриональное развитие. К одному из таких методов относится количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов (ЭМИС), который позволяет оценить структуру и функции пенетрационного и двигательного аппарата сперматозоидов [5].

Цель исследования: изучить ультраструктурные изменения в сперматозоидах при ЭМИС у мужчин с ожирением.

Материалы и методы: в исследование были включены 50 мужчин, обратившихся в клинику по причине мужского бесплодия. Критериями исключения являлись: азооспермия, наличие генетических факторов мужского бесплодия, отсутствие результатов лабораторных исследований, варикоцеле, инфекции половой системы. Всем мужчинам было проведено физическое обследование, которое включало измерение роста и веса с расчетом ИМТ по формуле $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$, УЗИ органов мошонки и предстательной железы. Спермограмма выполнялась в соответствии с критериями ВОЗ 4-го пересмотра, образцы спермы получены путем мастурбации после 48-72 ч. воздержания [10]. Электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов (ЭМИС), для оценки ультраструктурных нарушений выполнялось на базе института им. Белозерского МГУ им. М. В. Ломоносова (д.м.н. Брагина Е. Е.). Проводилось исследование сывороточного уровня гормонов: тестостерон, с расчетом свободного (Т.св.) и биодоступного (Т.биодост.) тестостерона, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ). Мужчины были разделены на две группы в зависимости от значений ИМТ. Основную группу составили 16 мужчины (32%) с ожирением ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$) в возрасте $34,48 \pm 5,68$ года, длительность бесплодия составила $3,72 \pm 2,94$ года. Контрольную группу составили 34 мужчины с нормальной массой тела ($ИМТ 18,5-24,99 \text{ кг/м}^2$), средний возраст $34,33 \pm 6,49$ года, длительность бесплодия - $4,16 \pm 3,36$ года. Статистически значимых различий возраста и длительности бесплодия в исследуемых группах не выявлено.

Данные, полученные в результате исследования, были обработаны с использованием стандартных статистических программ Microsoft Excel-2003; SPSS. Данные в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm \sigma$, где M - среднее арифметическое, σ - среднеквадратическое отклонение. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием критерия Манна-Уитни и критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение: при сравнении показателей спермограммы в основной и контрольной группе статистически значимых различий выявлено не было. Однако надо отметить, что в основной группе олигоспермия встречалась чаще, чем в контрольной группе (21% и 16% соответственно).

Бесплодные мужчины с избыточным весом в 2 раза чаще имели гипогонадизм ($p=0,01$), средние показатели общего тестостерона и ГСПГ у них были значительно ниже, чем в контрольной группе ($p=0,001$ и $p=0,0001$ соответственно). Однако при анализе свободного и биодоступного тестостерона в обеих группах статистически значимых различий выявлено не было. Показатели ЛГ и ФСГ значительно не отличались.

При определении объема гонад существенных различий между группами выявлено не было. Средний объем левого яичка $16,3 \pm 5,9$ и $16,6 \pm 5$ см³; правого яичка $17,6 \pm 5,1$ и $17,3 \pm 5,8$ см³ соответственно у мужчин с ожирением и нормальной массой тела. Средний объем предстательной железы в основной группе мужчин равен $15,9 \pm 5,9$ см³, а в контрольной группе $13,5 \pm 4,4$ см³. Данное различие является статистически значимым ($p=0,034$), в связи с чем нами были оценены простатозависимые показатели спермограммы – вязкость спермы, время разжижения, однако эти показатели не имели статистических различий, таким образом, функциональный статус простаты у пациентов не различался.

При оценке ЭМИС было выявлено, что у мужчин с ожирением акросома уменьшенных размеров встречается достоверно чаще, чем у мужчин с нормальной массой тела ($p=0,046$). Кроме того, мужчины с ИМТ > 30 кг/м² имели интактных головок у сперматозоидов меньше, чем в контрольной группе, но данный результат недостоверный: $p=0,061$. Другие параметры (количество сперматозоидов с среагировавшей акросомой, неконденсированным хроматином, строение аксономы) статистически значимых различий между исследуемыми группами не имеют (таблица 1).

Таблица 1 – Электронно-микроскопические показатели сперматозоидов у мужчин с ожирением и нормальной массой тел

Показатель		ИМТ > 30 (n=16)	ИМТ=18.5-24.99 (n=34)	p
Среагировавшая акросома	>20% сперматозоидов	87,5	67,6	0,14
	Ср. знач. (%)	$32,73 \pm 16,46$	$30,43 \pm 18,28$	0,65
Акросома уменьшенная	>70% сперматозоидов	43,8	23,5	0,15
	>50% сперматозоидов	93,8	70,6	0,068
	Ср. знач. (%)	$66,89 \pm 12,68$	$57,62 \pm 15,39$	0,046
Неконденсированн	>30%	50	44,1	0,70

ый хроматин	сперматозоидов			
	Ср. знач. (%)	30,09 ± 18,67	31,99 ± 23,57	0,98
Интактные головки	> 10%	6,3	30,3	0,061
	> 20%	0	3	0,49
	Ср.знач.(%)	4,86 ± 4,87	7,76 ± 6,1	0,068
Нормальное строение аксонемы	<70%	43,8	35,3	0,57
	Ср. знач. (%)	66,8 ± 18,14	69,62 ± 14,57	0,58

Акросома – это секреторный пузырек, содержащий протеолитические ферменты. Она формируется из пузырьков зоны Гольджи, начиная с ранних этапов спермиогенеза. Акросома расположена в виде шапочки на переднем полюсе ядра. Ферменты акросомы участвуют во взаимодействии сперматозоида и яйцеклетки и обеспечивают проникновение через *zona pellucida* [5]. Выявление в эякуляте повышенного содержания сперматозоидов с аномальной акросомой может быть одной из причин ненаступления беременности в браке. В ряде эпидемиологических исследований показано, что в супружеских парах, где мужчина имеет ИМТ >30 кг/м², увеличивается время до наступления беременности [6], и снижается частота наступления клинической беременности [7, 8].

Сперматозоиды с интактной головкой - это сперматозоиды, головка которых имеет нормальную форму с нормальной морфологией акросомы, конденсированным хроматином и отсутствием крупных вакуолей, занимающих более 1/3 площади ядра [5]. Данная патология может явиться причиной не только ненаступления беременности в браке, но и неудачными попытками при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Так, согласно данным последнего мета-анализа, который включил с себя результаты 11 исследований и 14372 циклов ЭКО, повышение ИМТ у мужчин ассоциировано со значительным снижением вероятности наступления беременности и коэффициента рождаемости в цикле ЭКО-ИКСИ [9].

Заключение

Стандартное исследование эякулята не выявило существенных различий между мужчинами с нормальной массой тела и ожирением. Однако при углубленном исследовании сперматозоидов с помощью ЭМИС пациенты с ИМТ>30 кг/м² имели более выраженные и статистически значимые

ультраструктурные изменения сперматозоидов, которые могут являться причинами мужского бесплодия.

Литература

1. Аполихин О. И., Москалева Н. Г., Комарова В. А. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России. //Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – №4.
2. Информационный бюллетень ВОЗ, октябрь 2017.
3. [MacDonald A. A.](#), [Herbison G. P.](#), [Showell M.](#), [Farquhar C. M.](#) The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis // [Hum Reprod Update.](#) – 2010 May-Jun. – 16(3): 293-311.
4. [Chavarro J. E.](#), [Toth T. L.](#), [Wright D. L.](#), [Meeker J. D.](#), [Hauser R.](#) Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic // *Fertil. Steril.* – 2010 May 1. – 93 (7): 2222–2231.
5. Брагина Е. Е., Бочарова Е. Н. Количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов при диагностике мужского бесплодия// *Андрология и генитальная хирургия.* – 2014. – 15 (1): 41-50.
6. Bakos H. W., Henshaw R. C., Mitchell M., Lane M. Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology // *FertilSteril.* 2011; 95 (5): 1700–1704.
7. Merhi Z. O., Keltz J., Zapantis A., Younger J., Berger D., Lieman H. J., et al. Male adiposity impairs clinical pregnancy rate by in vitro fertilization without affecting day 3 embryo quality// *Obesity.* – 2013. – 21 (8): 1608–1612.
8. Houfflyn S., Matthys C., SoubryA. [Male Obesity: Epigenetic Origin and Effects in Sperm and Offspring](#) //*Curr. Mol. Biol Rep.* – 2017. – 3 (4): 288-296.
9. [Mushtaq R.](#), [Pundir J.](#), [Achilli C.](#), [Naji O.](#), [Khalaf Y.](#), [El-Toukhy T.](#) Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updatedsystematic review and meta-analysis // [Reprod Biomed Online.](#) –2018. – Apr; 36 (4): 459-471.