

DOI

УДК 616-008.9-06:616.697

С.М. Супруненко

**ОСНОВНІ АСПЕКТИ ЗАЛЕЖНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО
СИНДРОМУ ТА ЧОЛОВІЧОГО БЕЗПЛІДДЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

urolog101@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри урології з судовою медициною Української медичної стоматологічної академії: «Роль ендотеліальної дисфункції у розвитку симптомів нижніх сечових шляхів у чоловіків із загальноклінічними проявами вікового андрогенного дефіциту» № держреєстрації: 0114U005500.

Вступ. В даний час серед активно обговорюваних причин чоловічого безпліддя розглядається оксидативний стрес сперматозоїдів (ОСС), обумовлений гіперпродукцією в сім'яній плазмі активних форм кисню (АФК) (озон, вільні радикали, перекис водню) [1-3]. У нормі АФК присутні в сім'яній плазмі і виступають як фізіологічні регулятори функцій сперматозоїдів (активація акросомальної реакції, регуляція біохімічних окислювально-відновних реакцій синтезу енергії, елімінація біологічно чужорідних білків (екзо- і ендотоксинів мікробів, вірусів)) [4-6].

В якості індукторів ОСС часто розглядають лейкоцити і незрілі клітини сперматогенезу, причому останні роблять більш виражену негативну дію на зрілі сперматозоїди, ніж вільні радикали лейкоцитів [7-12]. Гіперпродукція АФК також виявляється при багатьох патологічних станах, що надають як безпосередній вплив на репродуктивну систему (місцеві чинники: запалення статевих придаткових залоз, варикоцеле, уrogenітальні інфекції, липоматоз мошонки), так і непрямий (системні, або

загальні, фактори: психоемоційні стреси, депресії, цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2), ожиріння, системне хронічне запалення, гормональні порушення, куріння, погана екологія, застосування медикаментів, особливості способу життя і харчування і т. д.) [13-15]. Однак в рутинній урологічній практиці діагностиці ОСС та виявлення всіх його можливих причин не приділяється належної уваги в силу декількох факторів. По-перше, рекомендований ВООЗ метод лабораторної діагностики спермальної АФК - хемілюмінесценція з використанням люцигенина, або люминола - практично не доступний більшості клінікам репродукції і кабінетів репродуктивного здоров'я в провінції, перш за все через недостатнє фінансування [16]. По-друге, у вітчизняній андрологічній літературі основна увага приділяється переважно місцевим чинникам ОСС [17-19]. Однак сучасні епідеміологічні дані наочно свідчать про те, що збільшення частоти чоловічого безпліддя сьогодні відбувається на фоні «неінфекційних епідемій» ХХІ століття: метаболічного синдрому (МС), ожиріння і ЦД-2, що роблять негативний вплив на синтез і ефекти тестостерону - основного гормону, що забезпечує статеву конституцію чоловіків та їх репродуктивний потенціал [20-24]. Згідно з дослідженням MMAS, протягом останніх 20 років у світовій популяції чоловіків рівень тестостерону прогресивно знижується, і однією з провідних причин цього може бути ожиріння [25].

Метаболічний синдром: епідеміологія і основні компоненти. МС в даний час приблизно однаково часто зустрічається у чоловіків і жінок, а його частота, наприклад, в США досягає 39% [26]. В цілому проблема МС придбала сьогодні загальносвітове значення, так як зростання його частоти спостерігається практично у всіх розвинених країнах світу[27]. МС - це поєднання абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності (ІР) або ЦД-2, атерогенної дисліпідемії, артеріальної гіпертонії, порушень системи гемостазу, ендотеліальної дисфункції та хронічного субклінічного запалення [28]. Відповідно до більшості визначень, ожиріння і ІР / ЦД-2 є ключовими компонентами МС [29]. Зниження рівня тестостерону

(андрогенний дефіцит) - новий патогенетично важливий компонент МС у чоловіків, так як частота і вираженість андрогенного дефіциту знаходяться в прямопропорційній залежності з ожирінням та порушенням вуглеводного обміну [30].

Ожиріння і чоловіче безпліддя. Ожиріння - ключовий компонент МС, який має чіткі діагностичні критерії: при окружності талії у європейського чоловіка ≥ 94 см будь-яким фахівцем повинен бути поставлений діагноз «ожиріння», який має свій код в МКХ-10 (E.66) [31]. Однак негативний внесок ожиріння в патогенез чоловічого безпліддя досі явно не дооцінюється в повсякденній клінічній практиці [32].

Сьогодні добре відомо, що жирова тканина є активним, самостійним і найбільшим ендокринним органом, який секретує цілий ряд адипокінів - біологічно активних пептидів, що діють як локально, так і системно (ендокринно) [33-36]. У жировій тканині виробляється більше 100 гормонів, ферментів, прозапальних цитокінів та інших біологічно активних речовин, що грають різнобічну роль в регуляції метаболізму людини. Найбільший негативний ефект жирової тканини у чоловіків пов'язують з її гормоном лептином [37]. Лептин («голос жирової тканини») - білок з молекулярною масою 16 кДа, який синтезується і секретується адипоцитами жирової тканини. Лептин регулює споживання і витрату енергії за допомогою впливу на гіпоталамус: впливаючи на гіпоталамічний центр насичення, надлишок лептину підвищує тонус симпатичної нервової системи (симпатична гіперактивність), підсилює термогенез в адипоцитах, пригнічує синтез інсуліну, знижує транспорт глюкози в клітину [38]. При ожирінні лептин індукує андрогенний дефіцит за рахунок зниження чутливості андрогенових рецепторів до тестостерону і блокади синтезу лютеїнізуючого гормону в гіпофізі, з одного боку, і за рахунок посилення ароматизації тестостерону в естрадіол під впливом ароматази в периферичних тканинах (насамперед в адипоцитах), з іншого боку. Синергізм ефектів обох патологічних процесів веде до глибоких порушень статевої та репродуктивної системи у чоловіків з ожирінням: в клітинах

Лейдіга спостерігається порушення ланцюга трансформації холестерину під впливом цитохрому Р-450 за рахунок здатності фактора некрозу пухлини α та інтерлейкіна-1інгібувати стероїдогенез, що веде до його пригнічення [39]. Таким чином, можна говорити про ліпотоксичність жирової тканини, яка, будучи фактором індукції і прогресування системного оксидативного стресу, призводить до мітохондріальної дисфункції герміногенного епітелію у чоловіків з ожирінням, тобто до формування ОСС [40-42].

Ретроспективні дослідження показали, що індекс маси тіла (ІМТ) > 25 кг / м² у чоловіків достовірно підвищує частоту безпліддя в порівнянні з чоловіками, у яких ІМТ <20 кг / м², навіть після численних ранжировок за віком, ІМТ партнера і частоті статевих актів [43]. Згідно з даними японських дослідників, у чоловіків з високим ІМТ менше можливість зачаття дитини в порівнянні з чоловіками з більш низьким ІМТ, навіть після ранжировок за віком, ліпідному спектру і рівню глікозильованого гемоглобіну крові [44]. За даними перехресного дослідження QATAR, частота безпліддя у чоловіків з ожирінням (ІМТ > 30 кг / м²) і ЦД-2 виявлялась більше ніж в 3 рази частіше в порівнянні з чоловіками з нормальною масою тіла (ІМТ <25 кг / м²) [45] . Наявність ожиріння у чоловіків з безпліддям дає істотний і незалежний від урологічних причин внесок в індукцію ОСС, що супроводжується прогресуючим погіршенням якості еякуляту [46-48]. Ступінь вираженості ожиріння позитивно корелює з частотою пошкодження ДНК хромосом сперматозоїдів при оцінці цілісності хроматину [49]. Одночасно з цим ожиріння обернено пропорційно корелює з об'ємом еякуляту, індексом сперми і її плодовитістю [50]. Зменшення запліднюючої здатності та обсягу еякуляту зазначено також у чоловіків з ЦД-2 [51]. Компоненти МС можуть чинити негативний вплив на виведення еякуляту (еякулятодинаміку), що розглядається як сексуальна причина чоловічого безпліддя [52-55].

Метаболічна агресія на герміногенний епітелій при ожирінні (тестикулярна ліпотоксичність жирової тканини) призводить, або до

первинних порушень сперматогенезу вже у молодих чоловіків 25-30 років при спробах зачаття першої дитини, або до вторинного безпліддя у чоловіків більш старшого віку, які вже мають дітей і бажаючих зачати другу (третього) дитину [56-59].

Ожиріння може збільшувати скротальну температуру, що стимулює синтез АФК і викликає пошкодження вільними радикалами сперматозоїдів з переважанням явищ їх апоптозу [60-62]. Ліпоматоз мошонки може бути, на думку деяких дослідників, однією з основних причин порушення сперматогенезу у чоловіків з ожирінням [63, 64]. А. Shafik і S. Olfat (1981) при дослідженні мошонки у чоловіків з ідіопатичним безпліддям виявили, що у огрядних пацієнтів має місце надлишкове екстра-та інтравагінальне відкладення жиру в мошонці, яке вони пов'язали з підвищенням температури в мошонці, венозним застоєм і високим розташуванням яєчка в мошонці на тлі ожиріння. після виконання скротальної ліпектомія у більшості безплідних чоловіків з ожирінням отримані позитивні результати у вигляді поліпшення морфології і запліднюючої здатності еякуляту. Негативний вплив ожиріння на тестикулярну функцію проявляється в зменшенні рівня загального тестостерону і глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, при цьому гормони жирової тканини лептин, резистин і грелін грають найбільш важливу роль [65, 66]. Виникає при ожирінні андрогенний дефіцит здатний привести до ІР, яка є головним метаболічним фактором, що запускає системний оксидативний стрес [67]. Р.М. Mah і G.A. Wittert приводять аналогічні дані про те, що ожиріння у чоловіків достовірно асоціюється з низьким рівнем загального і вільного тестостерону крові, що, в свою чергу, підвищує ризик розвитку як ІР так і ЦД-2 [68] **Інсулінорезистентність і чоловіче безпліддя.** ІР - це нездатність клітин адекватно утилізувати глюкозу незважаючи на нормальний її рівень в крові, що дозволяє говорити про те, що ІР - це комплекс компенсаторно-приспосувальних реакцій, що розвиваються на тлі ожиріння, або андрогенного дефіциту і спрямованих на відновлення енергетичного обміну всіх клітин організму, включаючи сперматозоїди

[69, 70]. При зниженні рівня андрогенів на тлі ожиріння різко знижується експресія гена рецептора інсуліну, що веде до зменшення щільності рецепторів на поверхні клітин і виникнення ІР. Іншою причиною порушень утилізації глюкози при ІР є жирове переродження печінки і м'язової тканини - основних зон метаболізму глюкози в організмі, яке в своєму патогенезі також тісно пов'язане з андрогенним дефіцитом [71]. Так як ІР спрямована на підтримку ефективності вуглеводного обміну і забезпечення адекватної мітохондріальної активності в умовах нестачі ендокринного активатора ділення клітин (тестостерону), то при цьому відзначається порушення диференціювання андроген-клітин репродуктивної системи чоловіка, що морфологічно проявляється атрофією даних клітин. Додатково ІР веде до підвищення системної симпатичної активності через порушення метаболізму глюкози в вентромедіальних гіпоталамічних нейронах, що супроводжується формуванням автономної симпатичної нейропатії [72-75].

За даними N.O. Palmer et al., маложирна дієта і фізичні вправи поліпшують показники рухливості і морфології сперматозоїдів у чоловіків з безпліддям і ожирінням, а також зменшують вираженість ОСС та пошкодження ДНК хромосом сперматозоїдів, що достовірно корелює з рівнями глікемії, інсуліну і холестерину крові. M. Sankhla et al. при обстеженні 120 чоловіків у віці 17-26 років з ожирінням і безпліддям виявили достовірне підвищення рівня малонового діальдегіду (маркера системного окислювального стресу) при збільшенні ІМТ, а також достовірні кореляції між рівнями малонового діальдегіду і адипонектину у безплідних чоловіків з ожирінням. S. La Vignera et al. серед механізмів порушення фертильності у хворих на ЦД-2 називають характерне для цієї групи пацієнтів гістологічне ураження придатків яєчок, яке здатне привести до порушень транспорту сперматозоїдів, а також урогенітальну нейропатію на фоні окислативного стресу і дефіциту оксиду азоту (NO), що веде до пошкодження ядерної та мітохондріальної ДНК сперматозоїдів і їх підвищеної іммобілізації [76]. Все це асоціюється з анатомо-

функціональними дефектами клітин Лейдіга і Сертолі, які ведуть до порушень сперматогенезу у чоловіків [77]. Як можливий механізм порушення сперматогенезу при розладах вуглеводного обміну також має місце аутоімунне локальне запалення яєчка і придатків, яке індукується цитокінами на фоні ІР і андрогенного дефіциту [78]. Аналогічні дані можна знайти і в роботах вітчизняних авторів останніх років [79, 80].

Таким чином автономна нейропатія сечостатевої системи на фоні ІР є ранньою (доклінічною) причиною не тільки ОСС, а й інших патофізіологічних механізмів, що призводять до зниження репродуктивної функції чоловіка (зокрема, еректильної дисфункції і порушень еякуляції). У сучасній андрологічній практиці ІР як поширена причина ОСС виявляється рідко, тому на фоні персистенції останнього навіть при антиоксидантній корекції - безпліддя прогресує. ІР - недостатньо знайомий урологам і андрологам метаболічний феномен і причина ОСС, але це просто виявима і добре піддатлива лікуванню причина чоловічого безпліддя, асоційованого з ОСС, клінічний досвід фармакологічної корекції з використанням препаратів інсулінових сенсітайзери групи бігуанідів вже представлений в літературі [81 -83].

Висновок. В останні роки спостерігається катастрофічне зростання репродуктивних порушень у чоловіків, що є відображенням загальної коморбідної обтяженості чоловічої популяції, серед чинників якої МС відіграє сьогодні першочергове значення. Сучасні літературні дані переконливо показують, що наявність будь-яких компонентів МС у інфертильних чоловіки молодого або середнього віку при відсутності урологічних причин не є приводом для постановки діагнозу ідіопатичного безпліддя і подальшого симптоматичного лікування. З точки зору міждисциплінарного підходу таке безпліддя розглядається як гормонально-метаболічне, а значить фармакологічно коригує і підлягає комплексній діагностиці та патогенетичній терапії, яка покращує показники плодючості, достатні або для природного зачаття, або для підготовки до екстракорпорального запліднення. Сьогодні абсолютно

очевидно, що комплексна діагностика і патогенетична терапія чоловічого безпліддя можливі тільки при роботі команди фахівців і це жорсткі вимоги XXI століття - століття патогенетичної і профілактичної медицини і міждисциплінарних взаємодій. Тому сучасний уролог з хірурга повинен перетворюватися в клініциста і активно взаємодіяти із суміжними спеціалістами (перш за все, ендокринологами). В іншому випадку втрата репродуктивного потенціалу чоловічою популяцією дуже скоро може досягти своєї «точки неповернення» ...

Література.

1. Bozhedomov VA, Ushakova IV, Sporish YeA . Rol giperproduksii aktivnykh form kisloroda v muzhskom besplodii i vozmozhnosti antioksidantnoy terapii (obzor literatury). Consilium Medicum 2015;7:51–5. [in Russian].
2. Bozhedomov VA, Gromenko DS, Ushakov a IV. Prichiny oksidativnogo stressa spermatozoidov. Probl reproduksii 2013;6:67–73. [in Russian].
3. Bozhedomov VA, Gromenko DS, Ushakov IV. Oksidativnyy stress spermatozoidov v patogeneze muzhskogo besplodiya. Urologiya 2012;2:51–6. [in Russian].
4. Al-Thakafi S, Al-Hathal N. Disease Peyronie’s: a literature review on epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis and work-up. Transl Androl Urol. 2016; 5(3): 280-9.
5. Stuntz M, Perlaky A, des Vignes F, Kyriakides T, Glass D. The Prevalence of Peyronie’s Disease in the United States: A Population-Based Study. PLoS One. 2016; 11 (2):32-7
6. Villegas J, Schulz M, Soto L. Influence of reactive oxygen species produced by activated leukocytes at the level of apoptosis in mature human spermatozoa. Fertil Steril 2015;83:808–10.

7. Zorn B, Vidmar G, Meden-Vrtovec H. Seminal reactive oxygen species as predictors of fertilization, embryo quality and pregnancy rates after conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Int J Androl* 2017;26:279–85.
8. Koppers AJ, Mitchell LA, Wang P. Phosphoinositide 3-kinase signalling pathway involvement in a truncated apoptotic cascade associated with motility loss and oxidative DNA damage in human spermatozoa. *Biochem J* 2015; 436:687–98.
9. Kemal Duru N, Morshedi M, Oehninger S. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. *Fertil Steril* 2017;74:1200–7.
10. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Hum Reprod Update* 2018;14:243–58.
11. Garrido N, Meseguer M, Alvarez J. Relationship among standard semen parameters, glutathione peroxidase glutathione reductase activity, and mRNA expression and reduced glutathione content in ejaculated spermatozoa from fertile and infertile men. *Fertil Steril* 2014; 82:1059–66.
12. Henkel R, Kierspel E, Stalf T. Effect of reactive oxygen species produced by spermatozoa and leukocytes on sperm functions in non-leukocytospermic patients. *Fertil Steril* 2015;83:635–42.
13. Sarkar O, Bahrainwala J, Chandrasekaran S. Impact of inflammation on male fertility. *Front Biosci* 2011;3:89–95.
14. Eisenberg ML, Lipshultz LI. Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology. *Indian J Urol* 2011;27:58–64.
15. Perez-Crespo M, Pintado B, Gutierrez-Adan A. Scrotal heat stress effects on sperm viability, sperm DNA integrity, and the offspring sex ratio in mice. *Mol Reprod Dev* 2018;75:40–7.

16. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed., 2017; 142–6.
17. Alyayev YG, Allenov SN, Kulakova YeV. Stress i infertilnost: psikhologicheskiye aspekty besplodiya. Materialy IV Kongressa «Muzhskoye zdorovye». 2018; 198–9. [in Russian].
18. Bozhedomov VA, Gromenko DS, Ushakova IV. Prichiny oksidativnogo stressa spermatozoidov. Materialy IV Kongressa «Muzhskoye zdorovye». 2018; 209. [in Russian].
19. Makrushin GA, Kuznetsova NN, Shamin MV. Zavisimostfertilnykh svoystv eyakulyata ot urovnya leykospermii. Materialy VI Kongressa «Muzhskoye zdorovye». 2015; 205–6. [in Russian].
20. Gorbachinsky I, Akpinar , Assimos DG. Metabolic syndrome and urologic diseases. Rev Urol 2010;12:157–80.
21. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2012;346:393–403.
22. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. JAMA 2002;288:1723–7.
23. Geiss LS, Pan L, Cadwell B. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997–2003. Am J Prev Med 2016;30:371–7.
24. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes and the metabolic syndrome in men. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2017;14:226–34.
25. Kupelian V, Hayes FJ, Link CL. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. J Clin Endocrinol Metab 2018;93:3403–10.
26. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. Eur Heart J 2005; 7(Suppl D):D3–5.

27. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2019;2:231–7.
28. Dohle GR, Diemer T, Giwercman A. *Male Infertility Guideline*. EAU, 2012; 68 .
29. Tyuzikov IA, Bazhina OV. Nekotoryye aspekty endokrinnogo besplodiya u muzhchin. Zaochnyye elektronnyye konferentsii RAYe. URL: <http://article\4728>.
30. Tyuzikov IA. K voprosu o narushenii spermatogennoy funktsii yaichek. *Sb. materialov Plenuma Rossiyskogo obshchestva urologov*. Krasnodar, 2016;217–8. [in Russian].
31. Tyuzikov IA. Skrytye narusheniya metabolizma kak vozmozhnaya prichina muzhskoy infertilnosti. *Aktualnyye voprosy urologii i andrologii: Sbornik materialov mezhdunarodnoy nauchnoprakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 100-letiyu kafedry urologii i andrologii SPbMAPO*. SPb., 2011; 227–30. [in Russian].
32. Tyuzikov IA. Vozmozhnosti metabolicheskoy terapii besplodiya u molodykh muzhchin s ozhireniyem. *Materialy VII Vserossiyskogo kongressa «Muzhskoye zdorovye»*. Rostov-na-Donu, 2011; 288–90. [in Russian].
33. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;27(11):2276–83.
34. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2014;92(3):347–55.
35. Sanchez-Lara K, Morales-Graf L, Green D. Cancer and obesity. *Gac Med Mex* 2015;146(5):326–31.
36. Roytberg GYe. *Metabolicheskiy sindrom: MEDpress-inform*, 2017. 224 s.

37. Lee MJ, Fried SK. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019;296(6):1230–8.
38. Kapoor D, Clarke S, Stanworth R. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2017;156(5):595–602.
39. Svartberg J, von Möhlen D, Schirmer H. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 2004;150(1):65–71.
40. Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol* 2013;14(3):281–7.
41. Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int* 2006;70(9):1560–6.
42. Aitken RJ, Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome. *Reproduction* 2011;122(4):497–506.
43. Nguyen RH, Wilcox AJ, Skaerven R, Baird DD. Mens body mass index and infertility. *Hum Reprod* 2017;22(9):2488–93.
44. Ohwaki K, Endo F, Yano E. Relationship between body mass index and infertility in healthy male Japanese workers: a pilot study. *Andrologia* 2019;41(2):100–4.
45. Bener A, Al-Ansari AA, Zirie M, Al-Hamaq AO. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus *Int Urol Nephrol* 2019;41(4):777–84.
46. Stewart TM, Liu DY, Garrett C. Associations between andrological measures, hormones and semen quality in fertile Australian men: inverse relationship between obesity and sperm output. *Hum Reprod* 2019;24(7):1561–8.
47. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL. 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;93(7):2222–31.

48. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril* 2018;90(6):222–5.
49. Kort HI, Massey JB, Elsner CW. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl* 2016;27(3):450–52.
50. Fejes I, Koloszar S, Szöllosi J. Is semen quality affected by male body fat distribution *Andrologia* 2015;37(5):155–9.
51. Ali ST, Shaikh RN, Siddiqi AN, Siddiqi PQ. Semen analysis in insulindependent/noninsulin-dependent diabetic men with/without neuropathy. *Arch Androl* 1993;30(1):47–54.
52. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2013;26(5):1553–79.
53. Gilja I, Parazajder J, Radej M. Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment. *Eur Urol* 1994;25(3):226–8.
54. el-Rufaie OE, Bener A, Abuzeid MS, Ali TA. Sexual dysfunction among type II diabetic men: a controlled study. *J Psychosom Res* 1997;43(6):605–12.
55. El-Sakka AI. Premature ejaculation in non-insulin-dependent diabetic patients. *Int J Androl* 2013;26(6):329–34.
56. Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE. The metabolic syndrome and male infertility. *J Androl* 2018;29(3):251–9.
57. Tyuzikov IA, Grekov YeA. Novaya metabolicheskaya kontseptsiya patogeneza idio paticheskogo muzhskogo besplodiya. *Zdravookhr Tadzhikistana* 2011;3:392–4. [in Russian].
58. Tyuzikov IA. Sistemnaya metabolicheskaya terapiya muzhskogo besplodiya, assotsiirovannogo s ozhireniyem i insulinorezistentnostyu. *Materialy Plenuma Rossiyskogo obshchestva urologov*. Kislovodsk, 2011. S. 415–6. [in Russian].
59. Tyuzikov IA, Kalinchenko SYU, Marto v AG. Rol korrektsii metabolicheskogo statusa pri reproduktivnykh narusheniyakh u muzhchin.

- Materialy X Vserossiyskogo Foruma s mezhdunarodnym uchastiyem «Muzhskoye zdorov'ye i dolgoletiyem». M., 2012. S. 95–6. [in Russian].
60. Shiraishi K, Takihara H, Matsuyama H. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis. *World J Urol* 2010;28(3):359–64.
61. Tsao CW, Hsu CY, Chou YC. The relationship between varicoceles and obesity in a young adult population. *Int J Androl* 2019; 32 (4): 385-90.
62. Handel LN, Shetty R, Sigman M. The relationship between varicoceles and obesity. *J Urol* 2016; 176 (5): 2138-40.
63. Shafik A, Olfat S. Scrotal lipomatosis. *Br J Urol* 1981; 53 (1): 50-4.
64. Shafik A, Olfat S. Lipectomy in the treatment of scrotal lipomatosis. *Br J Urol* 1981; 53: 55-61.
65. Brannian JD. Obesity and fertility. *S D Med* 2011; 64 (7): 251-4.
66. Goulis DG, Tarlatzis BC. Metabolic syndrome and reproduction: I. testicular function. *Gynecol Endocrinol* 2018; 24 (1): 33-9.
67. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 14 (6): 482-7.
68. Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316 (2): 180-6.
69. Bernshteyn L. Antidiabeticheskikh biguanidami metformin i onkologicheskaya zabolevayemost. *Sakh diabet* 2010, 3: 3-6. [in Russian].
70. Baron AD. Insulin resistance and vascular function. *J Diabetes Complications* 2002; 16 (1): 92-102.
71. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (9): 2898-903.

72. McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2015;1327-33.
73. Brüning JC, Gautam D, Burks DJ. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000; 2122-5.
74. Palmer NO, Bakos HW, Owens JA. Diet and exercise in an obese mouse fed a high-fat diet improve metabolic health and reverse perturbed sperm function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302 (7): 768-80.
75. Sankhla M, Sharma TK, Mathur K. Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome. *Clin Lab* 2012; 58 (5-6): 385-92.
76. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E. Diabetes mellitus and sperm parameters. *J Androl* 2012; 33 (2): 145-53.
77. Yassin AA, Saad F, Gooren LJ. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. *Andrologia* 2018, 40 (4): 259-64.
78. Mallidis C, Czerwec A, Filippi S. Spermatogenic and sperm quality differences in an experimental model of metabolic syndrome and hypogonadal hypogonadism. *Reproduction* 2011; 142 (1): 63-71.
79. Tyuzikov IA. Patologiya muzhskikh polovyykh organov kak marker sakharnogo diabeta. *Materialy Plenuma Rossiyskogo obshchestva urologov. Krasnodar, 2010;292. [in Russian].*
80. Tyuzikov IA, Kalinchenko SYU, Martov AG. Diagnosticheskoye i prognosticheskoye znachenie neyropatii v protokole andrologicheskogo obsledovaniya. *Materialy I Kongressa urologov Sibiri. Kemerovo, 2012;325-8. [in Russian].*
81. Morgante G, Tosti C, Orvieto R. Metformin improves semen characteristics of oligo-terato-asthenozoospermic men with metabolic syndrome. *Fertil Steril* 2011; 95 (6): 2150-2.

82. Tyuzikov IA. Insulinorezistentnost i muzhskoye besplodiye: diagnostika i vozmozhnosti medikamentoznoye korrektsii. Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem «Ratsionalnaya farmakoterapiya v urologii 2011». M., 2011;148-9. [in Russian].

83. Tyuzikov IA. Idiopaticheskoy muzhskoye besplodiye: yestli «svet v kontse tunnelya» sovremennoy standartnoy diagnostiki Materialy Regionalnoy nauchnoy konferentsii «Muzhskoye zdorovye v Sibiri». Tomsk, 2011;100-3. [in Russian].

ОСНОВНІ АСПЕКТИ ЗАЛЕЖНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ЧОЛОВІЧОГО БЕЗПЛІДДЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

С.М. Супруненко

Резюме. В даний час серед активно обговорюваних причин чоловічого безпліддя розглядається оксидативний стрес сперматозоїдів (ОСС), обумовлений гіперпродукцією в сім'яній плазмі активних форм кисню (АФК) (озон, вільні радикали, перекис водню) . У нормі АФК присутні в сім'яній плазмі і виступають як фізіологічні регулятори функцій сперматозоїдів (активація акросомальної реакції, регуляція біохімічних окислювально-відновних реакцій синтезу енергії, елімінація біологічно чужорідних білків (екзо- і ендотоксинів мікробів, вірусів)).

Метаболічний синдром (МС) в даний час приблизно однаково часто зустрічається у чоловіків і жінок, а його частота, наприклад, в США досягає 39% . В цілому проблема МС придбала сьогодні загальносвітове значення, так як зростання його частоти спостерігається практично у всіх розвинених країнах світу. МС - це поєднання абдомінального ожиріння,

інсулінорезистентності (ІР) або цукрового діабету 2 типу(ЦД-2), атерогенної дисліпідемії, артеріальної гіпертонії, порушень системи гемостазу, ендотеліальної дисфункції та хронічного субклінічного запалення . Відповідно до більшості визначень, ожиріння і ІР / ЦД-2 є ключовими компонентами МС . Зниження рівня тестостерону (андрогенний дефіцит) - новий патогенетично важливий компонент МС у чоловіків, так як частота і вираженість андрогенного дефіциту знаходяться в прямопропорційній залежності з ожирінням та порушенням вуглеводного обміну .

Ожиріння - ключовий компонент МС, який має чіткі діагностичні критерії: при окружності талії у європейського чоловіка ≥ 94 см будь-яким фахівцем повинен бути поставлений діагноз «ожиріння», який має свій код в МКХ-10 (E.66) . Однак негативний внесок ожиріння в патогенез чоловічого безпліддя досі явно не дооцінюється в повсякденній клінічній практиці . Негативний вплив ожиріння на тестикулярну функцію проявляється в зменшенні рівня загального тестостерону і глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, при цьому гормони жирової тканини лептин, резистин і грелін грають найбільш важливу роль . Виникає при ожирінні андрогенний дефіцит здатний привести до ІР, яка є головним метаболічним фактором, що запускає системний оксидативний стрес . Р.М. Mah і G.A. Wittert приводять аналогічні дані про те, що ожиріння у чоловіків достовірно асоціюється з низьким рівнем загального і вільного тестостерону крові, що, в свою чергу, підвищує ризик розвитку як ІР так і ЦД-2.

Сьогодні абсолютно очевидно, що комплексна діагностика і патогенетична терапія чоловічого безпліддя можливі тільки при роботі команди фахівців і це жорсткі вимоги ХХІ століття - століття патогенетичної і профілактичної медицини і міждисциплінарних взаємодій. Тому сучасний уролог з хірурга повинен перетворюватися в клініциста і активно взаємодіяти із суміжними спеціалістами (перш за все, ендокринологами). В іншому випадку втрата репродуктивного потенціалу

чоловічою популяцією дуже скоро може досягти своєї «точки неповернення» ...

Ключові слова: метаболізм, інсулінорезистентність, безпліддя, ожиріння.

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ЗАВИСИМОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.Н. Супруненко

Резюме. В настоящее время среди активно обсуждаемых причин мужского бесплодия рассматривается оксидативный стресс сперматозоидов (ОСС), обусловленный гиперпродукцией в семенной плазме активных форм кислорода (АФК) (озон, свободные радикалы, перекись водорода). В норме АФК присутствуют в семенной плазме и выступают как физиологические регуляторы функций сперматозоидов (активация акросомальной реакции, регуляция биохимических окислительно-восстановительных реакций синтеза энергии, элиминация биологически чужеродных белков (экзо и эндотоксинов микробов, вирусов)).

Метаболический синдром (МС) в настоящее время примерно одинаково часто встречается у мужчин и женщин, а его частота, например, в США достигает 39%. В целом проблема МС приобрела сегодня общемировое значение, так как рост его частоты наблюдается практически во всех развитых странах мира. МС - это сочетание абдоминального ожирения, инсулинорезистентности (ИР) или сахарного диабета 2 типа (СД-2), атерогенной дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушений системы гемостаза, эндотелиальной дисфункции и хронического субклинического воспаления. Согласно большинству определений, ожирение и ИР / СД-2 являются ключевыми компонентами МС. Снижение уровня тестостерона (андрогенный дефицит) - новый патогенетически важный компонент МС у мужчин, так как частота и выраженность андрогенного дефицита находятся в прямо пропорционально зависимости с ожирением и нарушением углеводного обмена.

Ожирение - ключевой компонент МС, который имеет четкие диагностические критерии: при окружности талии у европейского мужчины ≥ 94 см любым специалистом должен быть поставлен диагноз «ожирение», который имеет свой код в МКБ-10 (E.66). Однако негативный вклад ожирения в патогенезе мужского бесплодия до сих пор явно недооценивается в повседневной клинической практике. Негативное влияние ожирения на тестикулярную функцию проявляется в уменьшении уровня общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды, при этом гормоны жировой ткани лептин, резистин и грелин играют наиболее важную роль. Возникает при ожирении андрогенный дефицит способен привести к ИР, которая является главным метаболическим фактором, запускающим системный оксидативный стресс. P.M. Mah и G.A. Wittert приводят аналогичные данные о том, что ожирение у мужчин достоверно ассоциируется с низким уровнем общего и свободного тестостерона крови, что, в свою очередь, повышает риск развития как ИР так и СД-2.

Сегодня совершенно очевидно, что комплексная диагностика и патогенетическая терапия мужского бесплодия возможны только при работе команды специалистов и это жесткие требования XXI века - века патогенетической и профилактической медицины и междисциплинарных взаимодействий. Поэтому современный уролог из хирурга должен превращаться в клинициста и активно взаимодействовать со смежными специалистами (прежде всего, эндокринологами). В противном случае потеря репродуктивного потенциала мужской популяцией очень скоро может достичь своей «точки невозврата» ...

Ключевые слова: метаболизм, инсулинорезистентность, бесплодие, ожирение.

MAIN ASPECTS OF DEPENDENCE OF METABOLIC SYNDROME AND MALE INFERTILITY (LITERATURE REVIEW)

S.N. Suprunenko

Abstract. Oxidative stress of sperm (OSS) due to hyperproduction in seminal plasma of reactive oxygen species (ROS) (ozone, free radicals, hydrogen peroxide) is currently being considered among the most actively discussed causes of male infertility. Normally, ROS are present in the seminal plasma and act as physiological regulators of sperm function (activation of the acrosomal reaction, regulation of biochemical redox reactions of energy synthesis, elimination of biologically foreign proteins (exo- and endotoxins of microbes)).

Metabolic syndrome (MS) is now approximately equally common in men and women, and its incidence, for example, in the United States reaches 39%. In general, the problem of CU has acquired global significance today, as an increase in its frequency is observed in almost all developed countries. MS is a combination of abdominal obesity, insulin resistance (IR) or type 2 diabetes mellitus (DM-2), atherogenic dyslipidemia, hypertension, hemostasis disorders, endothelial dysfunction and chronic subclinical inflammation. According to most definitions, obesity and IR / CD-2 are key components of MS. Decreased testosterone (androgen deficiency) is a new pathogenetically important component of MS in men, as the frequency and severity of androgen deficiency are directly proportional to obesity and impaired carbohydrate metabolism.

Obesity is a key component of MS that has clear diagnostic criteria: with a European man's waist circumference ≥ 94 cm, any specialist should diagnose "obesity", which has its code in ICD-10 (E.66). However, the negative contribution of obesity to the pathogenesis of male infertility is still clearly not appreciated in everyday clinical practice. The negative effect of obesity on testicular function is manifested in a decrease in total testosterone and sex-binding globulin, with adipose tissue hormones leptin, resistin and ghrelin play the most important role. Occurring in obesity androgen deficiency can lead to

IP, which is a major metabolic factor that triggers systemic oxidative stress. P.M. Mah and G.A. Wittert cites similar evidence that obesity in men is significantly associated with low levels of total and free blood testosterone, which in turn increases the risk of developing both IR and diabetes-2.

Today it is absolutely obvious that comprehensive diagnosis and pathogenetic therapy of male infertility is possible only with a team of specialists and these are the strict requirements of the XXI century - the century of pathogenetic and preventive medicine and interdisciplinary interactions. Therefore, a modern urologist from a surgeon must become a clinician and actively interact with related specialists (especially endocrinologists). Otherwise, the loss of reproductive potential by the male population may soon reach its "point of no return" ...

Keywords: metabolism, insulin resistance, infertility, obesity.