



Витамин D, мужское здоровье и мужская репродукция

И.А. Тюзиков¹, С.Ю. Калинин², Л.О. Ворслов², Ю.А. Тишова²

¹ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики», Ярославль;

²кафедра эндокринологии ФПК МР ФГБОУ ВПО РУДН, Москва

Контакты: Игорь Адамович Тюзиков phoenix-67@list.ru

В литературном обзоре представлены современные данные, доказывающие важную физиологическую роль витамина D и его дефицита для мужского здоровья в целом и мужской репродукции в частности. На сегодняшний день эти доказательства базируются в основном на экспериментальных работах с животными и на клинических наблюдательных исследованиях, доказательная база которых пока недостаточна для формулировки общей концепции дефицита витамина D в современной репродуктологии. Однако, учитывая высокую распространенность мужского бесплодия, недиагностированного андрогенного дефицита и дефицита витамина D, находящихся между собой в теснейших достоверных патофизиологических связях, можно предположить, что дальнейшие исследования в области эндокринологии витамина D могут привести к появлению новых методов оценки мужской репродуктивной функции и разработке новых патогенетических терапевтических подходов к лечению мужского бесплодия. Эти перспективы особенно важны, если учесть, что бесплодием страдают не менее 10–20 % супружеских пар, и эта цифра постоянно увеличивается. Несмотря на то что витамин D пока не входит в перечень препаратов для лечения мужского бесплодия, его влияние на андрогенный статус мужчины, являющийся эндокринологическим базисом половой и репродуктивной функций, и позитивные эффекты на сперматогенез в экспериментальных исследованиях следует считать доказанными. Кроме того, необходимы крупномасштабные клинические рандомизированные исследования для определения оптимального физиологического уровня 25(ОН)-витамина D для профилактики и лечения нарушений мужской фертильности.

Ключевые слова: витамин D, мужская репродукция, дефицит витамина D, андрогенный дефицит, мужское бесплодие

Vitamin D, men's health and male reproduction

I.A. Tyuzikov¹, S. Yu. Kalinchenko², L.O. Vorslov², Yu.A. Tishova²

¹ООО Medical Diagnosis and Prevention Center, Yaroslavl;

²Department of Endocrinology, Faculty for Postgraduate Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

In the literary review the modern data proving an important physiological role of vitamin D and its deficiency for man's health in whole and the male reproduction, in particular is presented. For today these proofs are based basically on experimental works with animals and on clinical observant researches which demonstrative base while is insufficient for a formulation of the general concept of vitamin D deficiency for modern medicine. However, there are some encouraging results deserving a complex estimation and the further basic researches. Considering high prevalence of male infertility, not diagnosed androgen deficiency and vitamin D at men, which have intime authentic pathophysiological communications, it is possible to assume that the further researches in area endocrinology of vitamin D can come to new methods of an estimation of men's reproductive function and working out of new pathogenetic therapeutic approaches in male infertility treatment. These prospects are especially important if to consider that infertility suffers not less than 10–20 % of married couples, and this figure constantly increases. In spite of the fact that vitamin D is not included yet into the list of preparations for treatment of male infertility, but its influence at male androgen status which is endocrinological basis of sexual and reproductive functions, and positive effects at spermatogenesis in experimental researches is necessary to consider proved. Besides, large-scale clinical randomized researches are necessary for definition of an optimal 25(OH)-vitamin D level for prevention and treatment of male fertility's disorders.

Key words: vitamin D, male reproduction, deficiency of vitamin D, androgen deficiency, male infertility

Введение

Сегодня человечество испытывает существенные репродуктивные проблемы, из которых одной из наиболее серьезных обоснованно считается прогрессирующее ухудшение мужской фертильности. Частота «мужского» фактора семейного бесплодия только за последние 20 лет достигла критического для популяционной репродукции показателя в 50 % [1, 2]. При существующих подходах к диагностике мужского бес-

плодия не удается выявить его причины в 44–70 % случаев [3]. Мужчины с неуточненным (идиопатическим) бесплодием обречены на длительные и бесперспективные курсы хаотичной эмпирической терапии, которая не только не решает проблему в корне, но и существенно затягивает длительность периода инфертильности, являющегося одним из ключевых прогностических факторов бесплодного брака [3]. Сегодня в мире идут активные исследования в области эндо-

кринологической репродуктологии, которые позволяют искать патогенетические пути решения проблем репродукции в связке с растущей «неинфекционной эпидемией» гормонально-метаболических заболеваний (ожирение, нарушения углеводного обмена, метаболический синдром, гормональные нарушения) и которые уже привели к современному переосмыслению роли целого ряда метаболических факторов в патогенезе мужского бесплодия. Нарушения обмена витаминов при бесплодии всегда привлекали внимание исследователей и клиницистов. Нет такого врача, который бы не рекомендовал своим бесплодным пациентам прием тех или иных витаминов. Сегодня пристальное внимание приковано к эффектам витамина D, который до недавнего времени рассматривался только лишь как важный регулятор фосфорно-кальциевого обмена в костной ткани, почках и кишечнике. Появившиеся в последние годы работы по эндокринологии витамина D свидетельствуют, что он может оказаться перспективным фармакотерапевтическим средством в лечении многих соматических и уроандрологических заболеваний, включая мужское бесплодие [4–9].

Витамин D и мужчина: парадигмы и парадоксы

Как ни странно, но витамин D никогда ранее не считался «мужским» витамином. Наши традиционные представления о нем связаны, прежде всего, с его ключевой ролью в кальциево-фосфорном гомеостазе и влиянием на минеральную плотность костной ткани [9]. Однако, в отличие от всех других витаминов, он не является собственно витамином в классическом смысле этого термина, так как он биологически не активен и только за счет двухступенчатого метаболизма в организме превращается в активную гормональную форму D_3 [9]. Витамин D оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами (витамина D рецепторами, или VDR), локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов (головной мозг, предстательная железа, молочная железа, кишечник, кости, почки, яички, мужские и женские мочеполовые органы, клетки иммунной системы), при этом ряд из них продуцируют ферменты, участвующие в синтезе D-гормона [9]. Термин «витамин D» объединяет группу сходных по химическому строению форм витамина D, которые относятся к классу секостероидов (D_1 , D_2 , D_3) (именно его рассматривают как «истинный» витамин D, тогда как другие представители этой группы считают модифицированными производными витамина D), D_4 , D_5) [9]. Все изоформы витамина D и тканевые ядерные рецепторы к $1,25(OH)_2$ -витамину D_3 (VDR) в организме составляют единую эндокринную систему витамина (гормона) D, функции которой состоят в способности генерировать биологические реакции более чем в 40 тканях-мишенях за счет регуляции транскрипции генов

(медленный геномный механизм) и быстрых негеномных реакций [9]. При этом лишь сам D-гормон и гидроксилирующие ферменты являются активными компонентами D-эндокринной системы [9, 10]. Представления о физиологической функции системы гормона D в настоящее время значительно расширились. Дефицит витамина D, который сегодня является новой «неинфекционной эпидемией XXI века», у мужчин тесно связан с патогенезом андрогенного дефицита, ожирения, инсулинорезистентности, синдрома хронической усталости и достоверно повышает риск общей, онкологической и сердечно-сосудистой смертности у мужчин независимо от возраста [11–14]. Удивительно, но установлены сезонные колебания уровня витамина D с высоким уровнем летом и осенью и низкими уровнями зимой и весной, которые практически совпадают с аналогичными годовыми циклами уровня тестостерона, что позволяет говорить о наличии тесной достоверной связи между метаболизмом андрогенов и витамина D [15, 16]. Известно, что пациенты с тестикулопатиями достоверно чаще страдают остеопенией и остеопорозом, даже при нормальном уровне тестостерона. Одной из причин этого, казалось бы, парадоксального факта может быть дефицит витамина D [17, 18].

Андрологические таргеты витамина D

Сывороточные уровни $25(OH)$ -витамина D демонстрируют сезонные колебания с высоким уровнем летом и осенью и низкими уровнями зимой и весной [16]. У жителей северных стран, характеризующихся существенными сезонными различиями уровня естественной освещенности, наблюдается снижение уровня витамина D в крови в темные зимние месяцы и пик его концентрации в течение лета, при этом пик максимальной рождаемости наблюдается весной [16]. Есть несколько возможных объяснений этому парадоксу, в том числе сезонные изменения гипоталамо-гипофизарной системы и нейротрансмиттеров головного мозга (серотонин, дофамин и эндогенные опиоиды) [16]. Низкий уровень витамина D и андрогенный дефицит независимо повышают мужскую смертность [14, 19, 20]. Учитывая тот факт, что оба патологических состояния тесно связаны с ожирением, именно оно рассматривается как общий механизм повышенной мужской смертности, так как крайне часто ассоциируется с сердечно-сосудистыми катастрофами, являющимися наиболее частой причиной летальности современного человека вообще [21]. В вышеупомянутых исследованиях связь дефицита витамина D и андрогенов с повышенной мужской смертностью сохраняется достоверно высокой даже после поправки на индекс массы тела [19, 20, 22]. Регуляция экспрессии генов метаболизма витамина D изменяется в соответствии с уровнем андрогенов [23]. Эти данные позволяют предположить, что дефицит андрогенов может гипотетически



усиливать неблагоприятные для здоровья последствия дефицита витамина D [15, 24]. Крупное европейское исследование EMAS (2012) выявило независимые корреляции между уровнями витамина D и андрогенов у мужчин [11]. Уровень 25(ОН)-витамина D₃ положительно коррелировал с уровнем общего и свободного тестостерона и отрицательно коррелировал с уровнем эстрадиола и лютеинизирующего гормона (ЛГ) при поправках на возраст [11]. Дефицит витамина D достоверно ассоциировался у мужчин с компенсированным и вторичным гипогонадизмом [11]. Имеющиеся исследования позволяют также предполагать, что терапия витамином D может повысить уровень тестостерона: мужчины, включенные в программу снижения веса и получавшие по 83 мг (3332 МЕ) витамина D в день в течение 1 года, имели более высокие уровни общего, биодоступного и свободного тестостерона, чем мужчины в группе плацебо [13]. Однако механизмы этого явления в значительной мере неясны.

Существует ряд доказательств того, что дефицит витамина D может быть вовлечен в патогенез инсулинорезистентности и метаболического синдрома, но механизмы такого участия также остаются не до конца понятными [25, 26]. Дефицит витамина D также независимо связан с низким уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и степенью выраженности ожирения [27, 28]. Есть точка зрения, что дефицит витамина D и патогенетически связанный с ним андрогенный дефицит могут быть важными эндокринологическими механизмами у мужчин, нарушающими соотношение жирозапасующих (пролактин, инсулин, кортизол) и жиросжигающих (гормон роста, катехоламины, половые гормоны, тиреоидные гормоны) гормонов. При этом развивающееся ожирение, в свою очередь, может способствовать дальнейшему уменьшению уровня циркулирующего в крови витамина D за счет повышенного его захвата жировой тканью [29]. С другой стороны, пациенты с ожирением могут избегать солнечного света, который необходим для синтеза витамина D в коже, так как страдают соматическими заболеваниями, ассоциированными с ожирением (прежде всего, сердечно-сосудистыми), не позволяющими им долго находиться под прямыми лучами солнца, что приводит к дефициту витамина D [30]. Как бы там ни было, но существуют доказательства того, что низкий уровень витамина D может рассматриваться как независимый предиктор ожирения [31, 32]. Таким образом, взаимосвязь между низким уровнем витамина D и инсулинорезистентностью может быть опосредована как раз известным негативным метаболическим влиянием ожирения на углеводный обмен. Более того, восполнение дефицита витамина D благоприятно влияет на эффекты эндогенного инсулина, стимулируя экспрессию инсулиновых рецепторов и тем самым улучшая инсулино-опосредованный внутриклеточный

транспорт глюкозы [33]. Кроме того, витамин D участвует в механизмах промоции гена инсулина человека, так как 1,25(ОН)₂-витамин D₃ обеспечивает активацию его транскрипции [34, 35]. Витамин D регулирует внеклеточный и внутриклеточный обмен кальция, который необходим для инсулиноопосредованных внутриклеточных процессов в инсулинозависимых тканях (скелетные мышцы, жировая ткань) [33]. Изменения в уровне кальция в клетке могут иметь неблагоприятные последствия для секреции инсулина, процесс синтеза которого, в свою очередь, опосредован кальцием [36]. Наконец, поскольку витамин D оказывает модулирующее действие на иммунную систему, гиповитаминоз D может вызывать системный воспалительный ответ по аналогии с таковым при ожирении, который опять-таки способен индуцировать инсулинорезистентность и андрогенный дефицит [37, 38]. Инсулинорезистентность независимо от механизмов своего развития имеет существенное негативное влияние на половую и репродуктивную системы мужчины, индуцируя метаболическую нейропатию, симпатическую гиперактивность, способствуя прогрессированию как ожирения, так и андрогенного дефицита, что заканчивается выраженным спермальным окислительным стрессом, лежащим в основе современной теории патогенеза мужского бесплодия [39–41] (рис. 1).

Некоторые исследователи выдвинули рабочую гипотезу, согласно которой мутации гена *CYP2R1*, широко экспрессируемого в яичках и запускающего эффекты 25-гидроксилазы витамина D, ведут к дефициту витамина D [42, 43]. У всех пациентов с орхипатией уровень 25(ОН)-витамина D был статистически ниже, чем у здоровых мужчин [43]. Пациенты с орхипатией имели остеопению и остеопороз, несмотря на нормальные уровни тестостерона, у них были увеличены уровни маркеров нарушения костного метаболизма и выявлялись изменения на энергетической денситометрии в бедренных костях, шейном и поясничном отделах позвоночника [42, 43]. P. Anagnostis et al. (2013) провели анализ баз данных PubMed и Medline, посвященных роли витамина D в репродукции человека, за последние 30 лет [44]. Полученные авторами результаты свидетельствуют, что витамин D вовлечен в многочисленные функции репродуктивной системы человека, как у мужчин, так и у женщин. У мужчин уровень витамина D определяет качественные и количественные параметры эякулята, в том числе подвижность и морфологию сперматозоидов [8, 44]. Таким образом, участие витамина D в репродукции человека становится все более доказанным научным фактом [8, 44–46].

Репродуктивная эндокринология витамина D у мужчин

В последнее время появляется все больше данных о значении витамина D для созревания сперматозоидов [47–51]. Выявлена взаимосвязь между низким



Рис. 1. Классические и неклассические эффекты витамина D у мужчин (адаптировано из [8, 83])

уровнем витамина D и снижением количества подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов, в частности [47–49]. Мужчины с дефицитом витамина D (сывороточный уровень < 10 нг/мл) имели более низкое количество подвижных, прогрессивно подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов по сравнению с мужчинами с нормальным уровнем витамина D (> 30 нг/мл) [48, 51, 52]. Однако на данный момент крупных рандомизированных исследований недостаточно для того, чтобы можно было однозначно указать механизмы негативного влияния дефицита витамина D на созревание сперматозоидов. Тем не менее дефицит витамина D сегодня многие исследователи рассматривают как перспективный диагностический и терапевтический таргет при мужском бесплодии [8, 24, 44].

Как было указано ранее, биологическое действие витамина D опосредуется через специфические D-рецепторы (VDR), которые также представлены в репродуктивной системе мужчин и женщин [53, 54]. Молекула витамина D связывается с ядерным D-рецептором, после чего происходит гетеродимеризация X-рецепторов ретиноидов [55]. Это, в свою очередь, приводит к связыванию витамина D с промоторными локусами генов-мишеней [55]. D-рецепторы также взаимодействуют с другими транскрипционными факторами, например белками и коактиватором транскрипции и кальцийсвязывающими белками [56]. Это медленный геномный путь, ведущий к изменениям в транскрипции гена в течение нескольких часов или дней

[57]. Другой путь взаимодействия с D-рецептором – быстрый негеномный, который реализуется на поверхности клетки и приводит к более быстрому реагированию генов в течение нескольких секунд и минут [58]. В экспериментальных исследованиях показано, что в половых путях самцов крыс D-рецепторы находятся в гладких мышцах придатка яичка, сперматогониях и клетках Сертоли [48, 59]. Экспрессия рецептора витамина D выявлена также в предстательной железе и семенных пузырьках [24, 46, 51]. Последний факт может свидетельствовать о потенциально важной роли витамина D в метаболизме половых придаточных желез, секретирующих спермоплазму [60]. Имеющиеся немногочисленные работы указывают, в частности, на возможность развития аутоиммунного хронического простатита у животных с блокадой D-рецепторов [61].

D-рецепторы (VDR) обнаружены и в человеческих сперматозоидах [62]. Ультрамикроскопические исследования показали, что наибольшая плотность VDR имеет место в ядрах половых клеток человека [62–64]. Установлено, что витамин D активирует определенные участки 19 из 2483 специфических генов, выявленных в клетках яичек мышей [65]. Из этих генов наиболее важным регулятором сперматогенеза может быть ген, регулирующий клеточный гомеостаз холестерина (ген *ABCA1*), который представлен главным образом в клетках Сертоли. У мышей, нокаутированных по гену *ABCA1*, отмечалось значительное уменьшение уровня интратестикулярного тестостерона и снижение количества сперматозоидов по сравнению с интактными



животными [66]. Отсутствие гена *ABCA1* приводит к истощению запасов липидов (в том числе, ЛПВП) в клетках Лейдига, которые являются основным источником холестерина для стероидогенеза. Таким образом, функция клеток Лейдига может быть нарушена при отсутствии или мутации гена *ABCA1* [66]. L. Zanatta et al. (2011) сообщили, что нарушение метаболизма 1,25(OH)-витамина D в плазматической мембране может приводить к нарушению поглощения кальция и дисфункции фермента γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП) в незрелых яичках крысы, а γ -ГТП участвует в синтезе специфических белков, секретлируемых клетками Сертоли [67].

Доказано, что регулятором функции D-рецепторов в яичках выступает тестостерон [68, 69]. Кроме того, андрогены усиливают активность 1- α -гидроксилазы – ключевого фермента метаболизма витамина D, который преобразует 25(OH)-витамин D в биологически более активную форму 1,25(OH)-витамин D₂ [70]. В экспериментальных исследованиях витамин D продемонстрировал мощный стимулирующий эффект на накопление аминокислот в яичках 11-дневных крыс, который может быть заблокирован циклогексимидом [71]. Витамин D играет важную роль в реализации как геномных эффектов в яичках, обусловленных ядерной протеинкиназой A, так и в реакциях, происходящих с участием Ca²⁺/K⁺-каналов на плазматических клетках мембраны [71]. V.L. Akerstrom et al. (1992) выявили повышенное поглощение кальция клетками Сертоли TM4-типа, которое опосредовано через 1,25(OH)₂-витамин D₃ [72]. В исследованиях человеческой спермы обнаружено влияние 1,25(OH)₂-витамина D₃ на уровень холестерина и фосфорилирование спермальных белков, что приводит к повышению жизнеспособности сперматозоидов [73]. Таким образом, витамин D может играть важную роль в процессах экстрагестикалярного созревания спермы путем воздействия на капацитацию и модулирования жизнеспособности половых клеток. Недавно S. Aquila et al. (2009) показали, что 1,25(OH)₂-витамин D₃ через D-рецепторы увеличивает внутриклеточный уровень ионов кальция Ca²⁺ в сперме и активизирует белок движения спермиев акрозин [47]. 1,25(OH)₂-витамин D₃ снижает содержание триглицеридов одновременно с увеличением активности липазы спермы [47]. С учетом этого выдвинута гипотеза, что липидный обмен в сперматозоидах активизируется для удовлетворения их энергетических потребностей, которые активно расходуются в процессе капацитации, а витамин D позволяет половым клеткам расходовать энергию в меньших объемах, но в течение более длительного времени [47].

Витамин D и репродукция (экспериментальные исследования)

У диабетических крыс лечение 1,25(OH)₂-витамином D₃ обладает защитным эффектом в отношении

повреждений сперматогенеза, индуцируемых аллоксаном [74]. По мнению исследователей, этот протективный эффект обусловлен повышением уровней тестостерона и 17 β -эстрадиола в яичке, которые защищают тестикулярную ткань от окислительного стресса [74]. У самцов D-дефицитарных крыс, несмотря на их сохраненную плодовитость, отмечается 45 % снижение частоты успешной вязки с самкой и снижение на 73 % общего коэффициента рождаемости по сравнению с интактной группой [75, 76]. В яичках D-дефицитарных самцов крыс при морфологическом исследовании обнаруживается неполный сперматогенез и дегенеративные изменения герминогенного эпителия [77]. A.M. Umland et al. (1992) показали, что восстановления уровня витамина D и кальция у D-дефицитарных самцов крыс было достаточно для восстановления их фертильности [78]. У самцов с дефицитом витамина D на фоне редуцирования гена ароматазы наблюдается снижение ее активности в яичках и придатках на 42 и 65 % соответственно, а одновременное повышение уровней ЛГ и фолликулостимулирующего гормона указывает на развитие гипергонадотропного гипогонадизма [54]. Восстановление у этих животных уровней эстрадиола нормализует гистологические нарушения в мужских половых железах, в то время как добавление кальция повышает активность ароматазы и частично корректирует проявления гипогонадизма [54]. У самцов мышей, мутантных по VDR, наблюдаются признаки существенного снижения половой активности с уменьшением объема спермы, концентрации и подвижности сперматозоидов, а также гистологические нарушения в ткани яичек [54]. Интересно, что нарушений в мужских репродуктивных органах при мутациях гена 1- α -гидроксилазы, опосредованной тестостероном, не выявляется [79].

Витамин D и репродукция (клинические данные)

У мужчин уровень витамина D может предопределять сохранность сперматогенеза, качество спермы и анатомо-функциональное состояние яичек (D-дефицитарная тестикулопатия, ведущая к гипогонадизму) (рис. 2).

Связь витамина D и андрогенов у мужчин была рассмотрена ранее. Как известно, кальций, в обмене которого витамину D отводится одна из ключевых ролей, играет важную роль и в мужской репродуктивной системе, где он необходим для обеспечения подвижности сперматозоидов и активации акросомальной реакции [17]. Однако роль витамина D как регулятора интрагестикалярного обмена кальция долгое время оставалась неясной. J.M. Blomberg et al. (2011) изучили связь между качеством эякулята и статусом по витамину D в перекрестном исследовании 300 мужчин [46]. Авторы обнаружили положительную корреляцию между сывороточным уровнем 25(OH)-витамина D, под-

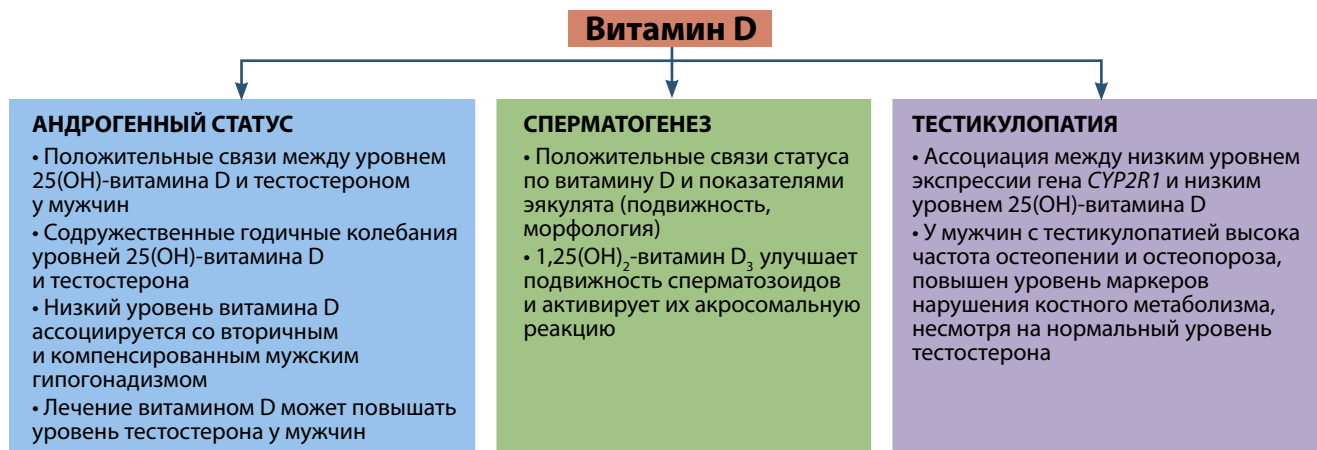


Рис. 2. Доказанные патогенетические механизмы влияния витамина D на мужскую репродуктивную систему (адаптировано из [8, 44, 45])

вижностью и прогрессивной подвижностью сперматозоидов [46]. Дополнительный перекрестный анализ показал, что 1,25(OH)₂-витамин D₃ увеличивает внутриклеточную концентрацию кальция в сперматозоидах человека посредством VDR-опосредованного высвобождения кальция из внутриклеточного депо [46]. Напротив, другое исследование качества эякулята у 307 молодых здоровых мужчин выявило тенденции уменьшения общего количества подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов при повышении уровня витамина D [80]. Однако эти тенденции полностью исчезали в многомерной модели с поправкой на сезон, историю болезни репродуктивной системы, курение, молодой возраст, курение матери во время беременности, прием алкоголя матерью во время беременности, время полового воздержания и время начала исследования образцов [80]. Кроме того, C. Foresta et al. (2011) исследовали экспрессию гена *CYP2R1*, кодирующего 25-гидроксилазу, у 57 пациентов с тестикулопатиями (Сертоли-клеточный синдром или тяжелый гипосперматогенез) и 41 мужчины группы контроля [42]. Авторы выявили значительное снижение экспрессии белков гена *CYP2R1* в сочетании с низкими сывороточными уровнями 25(OH)-витамина D у мужчин с тестикулопатиями по сравнению с контрольной группой. Таким образом, хотя и существуют определенные доказательства связи витамина D с качественными параметрами эякулята у человека, на сегодняшний день нет данных крупных рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности лечения мужского бесплодия препаратами витамина D. Тем не менее имеются предварительные результаты одного из рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в фазе II по изучению эффективности элокальцитола — синтетического производного витамина D₃, который применяли в течение 3 мес у 121 бесплодного мужчины с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли [81, 82]. Лечение элокальцитолом приво-

дило к значительному снижению уровня интерлейкина-8 в семенной плазме, что, по мнению исследователей, должно было бы сопровождаться улучшением качества эякулята [81, 82]. Но, к сожалению, этого не произошло, и дальнейшие исследования элокальцитола, который в первую очередь рассматривался как возможный перспективный препарат для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и гиперактивного мочевого пузыря, были прекращены в связи с разочаровывающими результатами. Тем не менее установление факта, что 1,25(OH)₂-витамин D₃ оказывает влияние на функциональные параметры эякулята, может оказаться полезным для развития новых терапевтических подходов к лечению мужских репродуктивных нарушений. В последнее время стали накапливаться новые данные о возможных механизмах влияния витамина D на простатический метаболизм, поскольку хронические простатиты остаются одной из наиболее частых и одновременно курабельных причин, ассоциированных с патоспермией, хотя до сегодняшнего дня эта связь до конца не исследована и не установлена [3]. Одним из гипотетических общих механизмов связи хронического простатита и мужского бесплодия может быть именно дефицит витамина D, поскольку экспрессирующиеся в предстательной железе D-рецепторы определяют участие витамина D в регуляции простатического метаболизма за счет недавно установленных механизмов, а именно: влияния на систему внутриклеточных простатических ферментов РНО-киназ, ингибирования синтеза провоспалительных интерлейкинов и апоптоза, торможения простатической пролиферации [83].

Дефицит витамина D и мужское бесплодие: что предпринять и надо ли лечить?

На сегодняшний день не существует ни одного руководства мировых и европейских научных сообществ, занимающихся вопросами мужской репродукции, в которых бы нашла свое отражение концепция дефи-



цита витамина D и мужского бесплодия. Да и самой такой концепции пока не выработано. Есть некоторые общие регламентирующие документы. Так, согласно рекомендациям Европейского эндокринологического общества (2011), дефицит витамина D устанавливается при уровне в крови его активного метаболита 25(OH)-витамина D менее 20 нг/мл (< 50 нмоль/л), недостаточность витамина D определяется при уровне в крови 25(OH)-витамина D, равном 21–29 нг/мл (52,5–72,5 нмоль/л) [84]. Есть мнение, что ежедневный прием витамина D при его дефиците должен составлять 600 МЕ для лиц в возрасте до 70 лет и 800 МЕ для пожилых людей в общей популяции [84]. Верхний допустимый уровень суточного потребления витамина D определен как 4000 МЕ/сут [84]. Однако имеются и иные рекомендации о том, что ежедневное потребление 1500–2000 МЕ витамина D₃ для взрослого человека 18–70 лет позволяет стабильно поднять уровень в крови 25(OH)-витамина D выше 30 нг/мл, максимальная доза определена как 10 000 МЕ/сут [85]. Добавление 1000 МЕ/сут витамина D приводит к увеличению в крови уровня 25(OH)-витамина D на 10 нг/мл [85]. Таким образом, только недавно сформулирован консенсус, какой уровень витамина D считать дефицитарным. Что же касается доказательной базы, возможности применения витамина D для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и лечения бесплодия у мужчин, как и необходимости тотального скрининга на дефицит витамина D у всех пациентов без исключения, то ее уровень сегодня низкий, а потому соответствующих доказательных рекомен-

даций в современных регламентирующих документах нет [84]. Кроме того, остается неизвестным оптимальный сывороточный уровень 25(OH)-витамина D, который обладает профилактическим и лечебным эффектом в отношении мужской репродукции.

Заключение

Сегодня наше представление о физиологической роли витамина D в организме мужчины существенно расширилось, и его классические эффекты регуляции фосфорно-кальциевого гомеостаза и метаболизма костной ткани дополняются неклассическими гормонально-метаболическими эффектами, среди которых обеспечение синтеза мужских половых гормонов (стероидогенез) и поддержание репродуктивной функции мужчины (сперматогенез) рассматриваются как перспективные направления не только эндокринологической репродуктологии и андрологии, но и соматической медицины в целом. Научная клиничко-экспериментальная база для такого рода утверждений продолжает активно накапливаться и расширяться, и хотя уровень ее доказательности не может считаться достаточным для формулировки обоснованных и доказательных рекомендаций, можно с большой долей вероятности предположить, что необходимые в этой связи дальнейшие фундаментальные исследования помогут уточнить патогенетическую роль витамина D в мужской репродукции и разработать новые патогенетические подходы к решению такой важнейшей медико-социальной проблемы современной гендерной медицины, как мужское бесплодие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Choy J.T., Ellsworth P. Overview of current approaches to the evaluation and management of male infertility. *Urol Nurs* 2012;32(6):286–94.
2. Rouchou B. Consequences of infertility in developing countries. *Perspect Public Health* 2013;133(3):174–9.
3. Jungwirth A., Diemer T., Dohle G.R. et al. Male Infertility. *EAU*, 2013. 60 p.
4. Espinosa G., Esposito R., Kazzazi A., Djavan B. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia – a review. *Can J Urol* 2013;20(4):6820–5.
5. Holt S.K., Kolb S., Fu R. et al. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and prostate cancer prognosis. *Cancer Epidemiol* 2013;37(5):666–70.
6. Marusić G., Jeremić D., Vojinović S. et al. Vitamin D and prostate cancer. *Med Pregl* 2013;66(5–6):259–62.
7. Motrich R.D., van Etten E., Depovere J. et al. Impact of vitamin D receptor activity on experimental autoimmune prostatitis. *J Autoimmun* 2009;32(2):140–8.
8. Lerchbaum E., Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2012;166:765–78.
9. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005. 152 с.
10. Castro L.C. The vitamin D endocrine system. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55(8):566–75.
11. Lee D.M., Tajar A., Pye S.R. et al. EMAS study group. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2012;166:77–85.
12. Nimptsch K., Platz E.A., Willett W.C., Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. *Clin Endocrinol* 2012;77:106–12.
13. Pilz S., Frisch S., Koertke H. et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res* 2011;43:223–5.
14. Wehr E., Pilz S., Boehm B.O. et al. Low free testosterone is associated with heart failure mortality in older men referred for coronary angiography. *Eur J Heart Fail* 2011;13:482–8.
15. Wehr E., Pilz S., Boehm B.O. et al. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(2):243–8.
16. Rojansky N., Brzezinski A., Schenker J.G. Seasonality in human reproduction: an update. *Human Reprod* 1992;7:735–45.
17. Yoshida M., Kawano N., Yoshida K. Control of sperm motility and fertility: diverse factors and common mechanisms. *Cell Molecul Life Sciences* 2008;65:3446–57.
18. Ryan C.S., Petkov V.I., Adler R.A. Osteoporosis in men: the value of laboratory testing. *Osteoporos Int* 2011;22(6):1845–53.
19. Pilz S., März W., Wellnitz B. et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3927–35.
20. Wehr E., Pilz S., Boehm B.O. et al. Sex steroids and mortality in men referred for

- coronary angiography. *Clin Endocrinol* 2010;73:613–21.
21. Glass A.R., Swerdloff R.S., Bray G.A. et al. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:1211–9.
22. Nangia V., Matin A., Bhowani K. et al. Testicular maturation arrest to testis cancer: spectrum of expression of the vitamin D receptor and vitamin D treatment *in vitro*. *J Urol* 2007;178:1092–6.
23. Mordan-McCombs S., Brown T., Wang W.L. et al. Tumor progression in the LPB-Tag transgenic model of prostate cancer is altered by vitamin D receptor and serum testosterone status. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2010;121:368–71.
24. Blomberg J.M. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function. *Reproduction* 2012;144(2):135–52.
25. Wehr E., Pilz S., Schweighofer N. et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009;161:575–82.
26. Ngo D.T., Chan W.P., Rajendran S. et al. Determinants of insulin responsiveness in young women: impact of polycystic ovarian syndrome, nitric oxide, and vitamin D. *Nitric Oxide* 2011;25:326–30.
27. Li H.W., Brereton R.E., Anderson R.A. et al. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011;60:1475–81.
28. Panidis D., Balaris C., Farmakiotis D. et al. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem* 2005;51:1691–7.
29. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C. et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutrition* 2000;72:690–3.
30. Compston J.E., Vedi S., Ledger J.E. et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutrition* 1981;34:2359–63.
31. Hahn S., Haselhorst U., Tan S. et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Experiment Clin Endocrinol Diabet* 2006;114:577–83.
32. Kamycheva E., Joakimsen R.M., Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway. *J Nutrition* 2003;133:102–6.
33. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017–29.
34. Maestro B., Dávila N., Carranza M.C., Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2003;84:223–30.
35. Maestro B., Molero S., Bajo S. et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Function* 2002;20:227–32.
36. Milner R.D., Hales C.N. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied *in vitro*. *Diabetologia* 1967;3:47–9.
37. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26–34.
38. Shoelson S.E., Herrero L., Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterol* 2007;132:2169–80.
39. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В. и др. Причины оксидативного стресса сперматозоидов. *Пробл репрод* 2008;6:67–73.
40. Fujii J., Tsunoda S. Redox regulation of fertilisation and the spermatogenic process. *Asian J Androl* 2011;13(3):420–3.
41. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Hum Reprod Update* 2008;14(3):243–58.
42. Foresta C., Strapazzon G., De Toni L. et al. 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):646–52.
43. Shinkyo R., Sakaki T., Kamakura M. et al. Metabolism of vitamin D by human microsomal CYP2R1. *Bioch Biophys Res Commun* 2004;324(1):451–7.
44. Anagnostis P., Karras S., Goulis D.G. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract* 2013;67(3):225–35.
45. Doroszko A., Niedzielska E., Gronowicz E. Influence of vitamin D on fertility and fetal development – review of literature. *Ginekol Pol* 2008;79(3):198–202.
46. Blomberg J.M., Bjerrum P.J., Jessen T.E. et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2011;26(6):1307–17.
47. Aquila S., Guido C., Middea E. et al. Human male gamete endocrinology: 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) regulates different aspects of human sperm biology and metabolism. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:140.
48. 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;105:7–15.
49. Hirai T., Tsujimura A., Ueda T. et al. 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;181:1487–92.
50. Corbett S.T., Hill O., Nangia A.K. Vitamin D receptor found in human sperm. *Urol* 2006;68:1345–9.
51. Blomberg Jensen M., Nielsen J.E., Jørgensen A. et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod* 2010;25:1303–11.
52. Walters M.R. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in the seminiferous tubules of the rat testis increase at puberty. *Endocrinol* 1984;114:2167–74.
53. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *New Engl J Med* 2007;357:266–81.
54. Kinuta K., Tanaka H., Moriwake T. et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinol* 2000;141:1317–24.
55. Jones G., Strugnell S.A., DeLuca H.F. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Reviews* 1998;78:1193–231.
56. Jenster G., Spencer T.E., Burcin M.M. et al. Steroid receptor induction of gene transcription: a two-step model. *PNAS* 1997;94:7879–84.
57. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews* 2008;29:726–6.
58. Blomberg J.M., Dissing S. Non-genomic effects of vitamin D in human spermatozoa. *Steroids* 2012;77(10):903–9.
59. Merke J., Hügel U., Ritz E. Nuclear testicular 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in Sertoli cells and seminiferous tubules of adult rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;127:303–9.
60. Adorini L., Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(8):404–12.
61. Motrich R.D., van Etten E., Depovere J. et al. Impact of vitamin D receptor activity on experimental autoimmune prostatitis. *Autoimmun* 2009;32(2):140–8.
62. Habib F.K., Maddy S.Q., Gelly K.J. Characterisation of receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the human testis. *J Steroid Biochem* 1990;35:195–9.
63. Corbett S.T., Hill O., Nangia A.K. Vitamin D receptor found in human sperm. *Urol* 2006;68:1345–9.
64. Aquila S., Guido C., Perrotta I. et al. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D receptor and its possible role in the human male gamete. *J Anat* 2008;213:555–64.
65. Hirai T., Tsujimura A., Ueda T. et al. 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;181:1487–92.

66. Selva D.M., Hirsch-Reinshagen V., Burgess B. et al. The ATP-binding cassette transporter 1 mediates lipid efflux from Sertoli cells and influences male fertility. *J Lipid Res* 2004;45:1040–50.
67. Zanatta L., Zamoner A., Gonçalves R. et al. Effect of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ in plasma membrane targets in immature rat testis: ionic channels and g-glutamyl transpeptidase activity. *Arch Biochem Biophysics* 2011;515:46–53.
68. Zanatta L., Zamoner A., Zanatta A.P. et al. Nongenomic and genomic effects of $1\alpha,25$ -(OH)₂ vitamin D₃ in rat testis. *Life Sciences* 2011;89:515–23.
69. Nangia V., Matin A., Bhojwani K. et al. Testicular maturation arrest to testis cancer: spectrum of expression of the vitamin D receptor and vitamin D treatment *in vitro*. *J Urol* 2007;178:1092–6.
70. Somjen D., Katzburg S., Stern N. et al. 25-Hydroxy-vitamin D(3)-1-hydroxylase expression and activity in cultured human osteoblasts and their modulation by parathyroid hormone, estrogenic compounds and dihydrotestosterone. *J Steroid Biochem Molecul Biol* 2007;107:238–44.
71. Menegaz D., Rosso A., Royer C. et al. Role of $1\alpha,25$ (OH)₂ vitamin D₃ on a-[1-(14)C]MeAIB accumulation in immature rat testis. *Steroids* 2009;74:264–9.
72. Akerstrom V.L., Walters M.R. Physiological effects of $1,25$ -dihydroxy-vitamin D₃ in TM4 Sertoli cell line. *Am J Physiol* 1992;262:884–9.
73. Guido C., Perrotta I., Tripepi S. et al. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D receptor and its possible role in the human male gamete. *J Anatom* 2008;213:555–64.
74. Hamden K., Carreau S., Jamoussi K. et al. Inhibitory effects of $1\alpha,25$ -dihydroxy-vitamin D₃ and Ajuga iva extract on oxidative stress, toxicity and hypo-fertility in diabetic rat testes. *J Physiol Biochem* 2008;64:231–9.
75. Kwiecinski G.G., Petrie G.I., DeLuca H.F. $1,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ restores fertility of vitamin D-deficient female rats. *Am J Physiol* 1989;256:483–7.
76. Kwiecinski G.G., Petrie G.I., DeLuca H.F. Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. *J Nutrition* 1989;119:741–4.
77. Osmundsen B.C., Huang H.F., Anderson M.B. et al. Multiple sites of action of the vitamin D endocrine system: FSH stimulation of testis $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃ receptors. *J Steroid Biochem* 1989;34:339–43.
78. Uhland A.M., Kwiecinski G.G., DeLuca H.F. Normalization of serum calcium restores fertility in vitamin D-deficient male rats. *J Nutrition* 1992;122:1338–44.
79. Panda D.K., Miao D., Tremblay M.L. et al. Targeted ablation of the 25 -hydroxy-vitamin D 1 hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *PNAS* 2001;98:7498–503.
80. Ramlau-Hansen C.H., Moeller U.K., Bonde J.P. et al. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men. *Fertil Steril* 2011;95:1000–4.
81. Penna G., Amuchastegui S., Cossetti C. et al. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol. *J Immunol* 2006;177(12):8504–11.
82. Tiwari A. Elocalcitol, a vitamin D₃ analog for the potential treatment of benign prostatic hyperplasia, overactive bladder and male infertility. In: *Drugs: the Investigational Drugs J* 2009;12:2040–3410.
83. Manchanda P.K., Kibler A.J., Zhang M. et al. Vitamin D receptor as a therapeutic target for benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol* 2012;28(4):377–81.
84. Holick M.F., Binkley N.C., Heike A. et al. Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911–30.
85. Heany R.P. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1535–41.