

Э.Ф. Галимова

МЕХАНИЗМЫ ПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ КОЭНЗИМА Q₁₀ ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

*Башкирский государственный медицинский университет,
450000, ул. Ленина, 3, тел. 8-(3472)-72-41-73, e-mail: rectorat@bashgmu.ru, г. Уфа*

Резюме

До и после назначения убихинона в суточной дозе 200 мг в течение 3 месяцев у пациентов с идиопатическим бесплодием исследована спермограмма, и дана оценка про- и антиоксидантного статуса эякулята. Применение убихинона сопровождается повышением двигательной активности сперматозоидов, нормализацией баланса окислительных и антиокислительных процессов в сперме и уменьшением содержания биомаркера окислительного повреждения ДНК 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина. Сделано заключение о необходимости включения убихинона в схемы терапии мужского бесплодия.

Ключевые слова: убихинон, мужское бесплодие, сперма, окислительный стресс, антиоксиданты.

E.F. Galimova

MECHANISMS OF THE PROTECTIVE ACTION OF COENZYME Q₁₀ IN MALE INFERTILITY

Bashkir State Medical University, Ufa

Summary

Before and after administration of ubiquinone in a daily dose of 200 mg for 3 months to patients with idiopathic infertility the semen analysis has been made and pro- and antioxidant status of ejaculate has been evaluated. Application of ubiquinone is accompanied by increased sperm motility, normalization of the balance of oxidative and antioxidative processes in the sperm and reduction of the biomarker of oxidative DNA damage – 8-hydroxy, 2-deoxyguanosine. The conclusion about inclusion of ubiquinone in schemes of therapy of male infertility is made.

Key words: ubiquinone, male infertility, sperm, oxidative stress, antioxidants.

Лечение бесплодия у мужчин остается нерешенной проблемой и носит эмпирический характер, поскольку истинная причина infertility часто является неизвестной [6]. В этом случае речь идет об идиопатическом бесплодии, успехи в изучении которого связаны с доказательством роли свободных радикалов в возникновении мужской infertility, а также с достижениями генетики [1, 10]. Окислительный стресс в гаметях сопряжен с дефицитом эссенциальных нутриентов – антиоксидантных витаминов, микроэлементов и низкомолекулярных пептидов. Поэтому основными принципами метаболической терапии субфертильности являются коррекция окислительного стресса и восполнение недостаточности минорных соединений [2, 5].

Одним из наиболее перспективных препаратов этого ряда является убихинон (коэнзим Q₁₀) – компонент цепи переноса электронов и непосредственный участник процесса окислительного фосфорилирования. Убихинон нашел широкое применение при патологических состояниях, в том числе и при нарушениях репродукции. Убихинон определяется в хорошо измеримых концентрациях в спермоплазме, где он выполняет важные метаболические и антиокислительные функции [8]. Показано, что уровень коэнзима Q₁₀ коррелирует с маркерами окислительного стресса сперматозоидов [9]. Вместе с тем, механизмы антиокислительного действия убихинона остаются малоизученными, что предопределило необходимость проведения настоящей работы.

Материалы и методы

Обследовано 69 пациентов: 20 здоровых мужчин с доказанной фертильностью и 49 больных с идиопатической патоспермией. Средний возраст пациентов составил 28,3±3,2 года. Убихинон назначался перорально в суточной дозе 200 мг в течение 3 месяцев, что соответствует продолжительности сперматогенеза. Исследование спермы проводили по методике ВОЗ [13].

Интенсивность свободнорадикальных процессов в эякуляте оценивали по содержанию ТБК-активных продуктов, которые определяли с использованием набора «ТБК-Агат» фирмы «Агат-Мед» (Россия). Содержание маркера окислительного повреждения ДНК 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-oxodGu) находили с помощью набора DNA Damage («BCM Diagnostics», США). Общую антиокислительную активность (ОАА) определяли с помощью набора «Total antioxidant status» фирмы «Randox Laboratories» (Великобритания). О состоянии энзиматического звена антиоксидантной защиты судили по активности Cu/Zn-супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатион-8-трансферазы (ГСТ). Для определения СОД пользовались набором «Cu/ZnSOD Platinum ELISA» фирмы «Bender Med-Systems» (Австрия), ГПО – набором «Gpx1 ELISA kit» (Чехия). Активность ГСТ находили с помощью набора «GST Assay Kit» («Immundiagnostik», ФРГ), каталазы – по скорости утилизации перекиси водорода. Для статистической обработки использовали пакет про-

грамм Statistica 6.0. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования спермограммы представлены в таблице 1. У пациентов, участников исследования, концентрация сперматозоидов и доля их морфологически нормальных форм были статистически одинаковы ($p > 0,05$) и до лечения, и после. Исходный уровень объема эякулята также оставался практически неизменным после приема препарата. В то же время на фоне коэнзима Q_{10} значительно увеличилось среднее количество прогрессивно-подвижных сперматозоидов – до 40 % по сравнению с исходным уровнем. Полученные результаты согласуются с данными других авторов о позитивном влиянии убихинона на кинетические характеристики гамет [12].

Таблица 1

Показатели эякулята обследованных мужчин до и после приема убихинона ($M \pm m$)

Показатель	Группа	
	до лечения	после лечения
Объем эякулята, мл	3,5±0,2	3,6±0,2
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	22,5±2,4	25,1±2,1
Морфологически нормальные формы, %	23,7±0,9	23,1±0,8
Прогрессивно-подвижные сперматозоиды, %	25,3±2,4	35,5±2,8*

Примечание. * – здесь и далее $p < 0,05$ – достоверно различий с контрольной группой.

Рассматривая убихинон как ключевой регулятор окислительного гомеостаза, изучали также его влияние на баланс про- и антиоксидантных систем эякулята. Параметры окислительного статуса спермоплазмы до и после назначения убихинона приведены в таблице 2.

Таблица 2

Параметры свободнорадикального гомеостаза эякулята обследованных мужчин до и после приема убихинона ($M \pm m$)

Показатель	Бесплодные мужчины		Фертильные доноры
	до лечения	после лечения	
ТБК-РП, нМ/мг белка	0,55±0,07	0,36±0,05*	0,31±0,04*
8-oxodGu, нг/мл	72,0±6,2	41,5±2,7*	39,8±2,3*
ОАА, нМ/мл	1,21±0,09	2,51±0,32*	2,74±0,26*
СОД, Е/мг белка	226,3±13,7	338,3±23,8*	357,3±21,5*
Каталаза, мЕ/мг белка	2,21±0,09	4,93±0,32*	5,51±0,72*
ГПО, Е/мг белка	145,8±11,3	187,3±14,6*	322,3±23,7*
ГСТ, нМ/мин на мг белка	7,2±0,5	9,7±0,9*	18,4±1,3*

Для пациентов с идиопатическим бесплодием характерно накопление в эякуляте продуктов липопероксидации ТБК-РП (до 177 % уровня фертильных доноров) и биомаркера окислительного повреждения ДНК

8-oxodGu (до 181 % уровня фертильных доноров). Образование окисленных аддуктов ДНК, степень которого коррелирует с фрагментацией хроматина – нередкая находка в сперматозоидах человека при различной патологии. Рядом автором было предложено использование этого теста в качестве критерия эффективности антиоксидантной терапии мужского бесплодия [4].

Защита от окислительного стресса в эякуляте осуществляется широким спектром антиоксидантов, локализованных главным образом в спермоплазме. Антиоксидантные ферменты – СОД, ГПО и каталаза, ответственны за внутриклеточную нейтрализацию активных форм кислорода (АФК), тогда как неферментативные молекулы – а-токоферол, каротиноиды, аскорбат и убихинон, причастны к внеклеточным механизмам защиты.

В семенной жидкости содержится множество антиоксидантов-синергистов, поэтому изолированное определение отдельных соединений может не отражать реальный антиоксидантный статус. Более предпочтительно определение общей антиокислительной активности, которое позволяет дать интегральную оценку неферментативного звена антиоксидантной защиты и рекомендовано в качестве дополнительного теста в диагностике мужской инфертильности [7]. Мы наблюдали падение величины этого показателя в группе бесплодных мужчин более чем в 2 раза по сравнению с фертильными донорами, что свидетельствует о снижении антиокислительной емкости семенной плазмы при патоспермии.

Активность антиоксидантных ферментов также претерпевала значительные изменения. Скорость реакции, катализируемой СОД, высоко специфичным сквенджером супероксидного анион-радикала, у пациентов с бесплодием неустановленной этиологии была намного ниже, чем у здоровых мужчин – 226,3±13,7 ед./мг и 357,3±21,5 соответственно. Однако активность ферментов второй линии антиоксидантной защиты – ГПО, ГСТ и каталазы – снизилась еще более существенно, и составляла лишь 39-45 % уровня каталитической активности фертильной спермы. Рассогласование функционирования ферментов первой и второй линии антиоксидантной защиты снижает эффективность связывания АФК и создает условия для накопления липоперексидов, H_2O_2 и образования гидроксильного и других радикалов, инициирующих окислительное повреждение макромолекул.

Прием убихинона сопровождался нивелированием баланса про- и антиоксидантных систем спермоплазмы. При поступлении препарата наблюдалось снижение содержания ТБК-РП и 8-oxodGu на фоне активации СОД и каталазы до уровня показателей фертильных доноров, а также менее выраженной стимуляции ГПО и ГСТ – терминальных компонентов каскада протекторных белков спермоплазмы. Последнему ферменту принадлежит особая роль в эякуляте, поскольку он не только обеспечивает защиту от токсических эффектов АФК, но и, располагаясь на поверхности сперматозоидов, выступает в роли сигнальной молекулы, необходимой для взаимодействия с лигандами *zona pellucida* на этапе инициации акросомальной реакции [11]. Поэтому статус ГСТ является прогностическим

фактором как для определения оплодотворяющей способности сперматозоидов, так и для тестирования антиоксидантной активности лекарственных препаратов.

Обсуждая механизмы влияния коэнзима Q на активность антиоксидантных ферментов, можно предположить, что они носят неспецифический характер и опосредованы стабилизацией биоэнергетических процессов, препятствующей утечке электронов из дыхательной цепи. С.Н. Кулаковой и др. [3] продемонстрированы и прямые эффекты убихинона, которые сводились к индукции экспрессии каталазы и модуляции активности сигнальных путей, сопряженных с генерацией АФК, дифференцировкой и апоптозом клеток.

Выводы

При идиопатическом бесплодии у мужчин происходит ускорение процессов свободнорадикального окисления и угнетение активности ферментативного и неферментативного звена антиоксидантной защиты в эякуляте.

Прием убихинона в суточной дозе 200 мг в течение 3 месяцев сопровождается улучшением показателей спермограммы, увеличением антиоксидантной емкости спермоплазмы и нормализацией про- и антиоксидантных процессов.

3. Полученные результаты являются патогенетическим обоснованием для использования убихинона в комплексной терапии идиопатического бесплодия, включая использование вспомогательных репродуктивных технологий.

Литература

1. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В. и др. Причины оксидативного стресса сперматозоидов // Пробл. репродукции. – 2008. – № 6. – С. 67–73.
2. Галимов Ш.Н., Громенко Д.С., Галимова Э.Ф. и др. Влияние L-карнитина на показатели эякулята у мужчин у бесплодных пар // Урология. – 2012. – № 1. – С. 47–51.
3. Кулакова С.Н., Батурина В.А., Шаранова Н.Э. и др. Влияние коэнзима КоQ10 на апоптоз, процессы свободнорадикального окисления, протеомный пул микросомальной и цитозольной фракций гепатоцитов при потреблении рационов с различным жировым компонентом // Вопр. питания. – 2012. – Т. 81. – № 5. – С. 51–59.
4. Aitken R., De Iulius G., Finnie J. Analysis of the relationships between oxidative stress, DNA damage and sperm vitality in a patient population: development of diagnostic criteria // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25. – № 10. – P. 2415–2426.
5. Gharagozloo P., Aitken R. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26. – № 7. – P. 1628–1640.
6. Ko E., Siddiqi K., Brannigan R. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association // J. Urol. – 2012. – Vol. 187. – № 3. – P. 973–978.
7. Mahfouz R., Sharma R., Sharma D. et al. Diagnostic value of the total antioxidant capacity (TAC) in human seminal plasma // Fertil. Steril. – 2009. – Vol. 91. – № 3. – P. 805–811.
8. Mancini A., Balercia G. Coenzyme Q(10) in male infertility: physiopathology and therapy // Biofactors. – 2011. – Vol. 37. – № 5. – P. 374–380.
9. Nadjarzadeh A., Sadeghi M., Amirjannati N. et al. Coenzyme Q10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: a randomized double-blind, placebo controlled trial // J. Endocrinol. Invest. – 2011. – Vol. 34. – № 8. – P. 224–228.
10. Pastuszak A., Lamb D. The genetics of male fertility – from basic science to clinical evaluation // J. Androl. – 2012. – Vol. 33. – P. 1075–1084.
11. Petit F., Serres C., Bourgeon F. et al. Identification of sperm head proteins involved in zona pellucida binding // Hum. Reprod. – 2013. – 10.1093/humrep/des452.
12. Safarinejad M., Safarinejad S., Shafiei N. Effects of the reduced form of coenzyme Q(10) (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study // J. Urol. – 2012. – Vol. 188. – № 2. – P. 526–531.
13. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. – 5th ed. – WHO (Geneva), 2010. – Vol. 270.

Координаты для связи с авторами: Галимова Эльмира Фанисовна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник ЦНИЛ БГМУ, тел. 8-(3472)-73-61-45, e-mail: efgalimova@mail.ru.

