

Роль дефицита микроэлементов в снижении фертильности и развитии бесплодия (клиническая лекция)

В.В. Борисов

Российское общество урологов, Москва, Россия
vvb56@yandex.ru

Аннотация

Клиническая лекция является продолжением нашей работы, посвященной антиоксидантам и опубликованной в одном из предыдущих номеров журнала. В современных условиях эпидемии COVID-19 стремление бороться за сохранение жизни и здоровья человека с применением всех санитарно-противоэпидемических мер, совершенных диагностических и лечебных средств в отдаленной перспективе предполагает и сохранение фертильности населения, и позитивные решения демографических проблем государства. Яички – один из резервуаров, который удерживает вирус в мужском организме. Косвенным подтверждением этого является изменение уровня половых гормонов у перенесших COVID-19 по сравнению со здоровыми. Окислительный стресс, обуславливающий нарушения фертильности, в своей основе имеет дефицит антиоксидантов и микроэлементов. В лекции подробно рассмотрены роль микроэлементов – цинка и селена – в этих процессах и возможные пути их коррекции в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: микроэлементы, пандемия COVID-19, фертильность, половая конституция, гематотестикулярный барьер, дефицит цинка, дефицит селена, коррекция дефицита цинка и селена.

Для цитирования: Борисов В.В. Роль дефицита микроэлементов в снижении фертильности и развитии бесплодия (клиническая лекция). Клинический разбор в общей медицине. 2021; 4: 64–70. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00062

Role of trace mineral deficiencies in decreased fertility and infertility (clinical lecture)

Vladimir V. Borisov

Russian Society of Urologists, Moscow, Russia
vvb56@yandex.ru

Abstract

The clinical lecture is a continuation of our report on antioxidants published in one of the preceding issues of the magazine. In the current context of COVID-19 epidemic, the efforts to struggle for preservation of human life and health using all possible sanitary and anti-epidemic (preventive) measures, as well as advanced diagnostic and therapeutic tools, imply fertility preservation in the population together with positive solutions to national demographic challenges in the long term. Testicles are one of the reservoirs for the virus in the male body. This is indirectly confirmed by the sex hormone level alterations in COVID-19 survivors compared to healthy people. Oxidative stress associated with impaired fertility results from antioxidant and trace mineral deficiency. The role of trace minerals, zinc and selenium, in these processes together with possible approaches to adjustment of their levels in the context of COVID-19 pandemic are discussed in detail.

Key words: trace minerals, COVID-19 pandemic, fertility, sexual constitution, blood–testis barrier, zinc deficiency, selenium deficiency, treatment of zinc and selenium deficiency.

For citation: Borisov V.V. Role of trace mineral deficiencies in decreased fertility and infertility (clinical lecture). Clinical review for general practice. 2021; 4: 64–70. DOI: 10.47407/kr2021.2.4.00062

Данная клиническая лекция является естественным продолжением нашей работы, посвященной антиоксидантам и опубликованной в одном из предыдущих номеров журнала. Тревогу за будущее человечества вызывает ухудшение здоровья мужчин. Так, к примеру, прослеживается связь между низким качеством спермы и вероятностью сахарного диабета, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Свою пагубную роль играет и продолжающаяся пандемия COVID-19. В последние годы у мужчин отмечено резкое падение уровня тестостерона. Если брать за основу нормальный уровень тестостерона от 13 до 33 нмоль/л, у мужчин с сильной половой конституцией он будет оставаться в этих пределах и в возрасте старше 80 лет. У мужчин со средней половой конституцией нижний по-

рог будет пройден уже к 65 годам, при изначально низкой половой конституции дефицит тестостерона может дать знать о себе уже к 45 годам.

В современных условиях эпидемии COVID-19 стремление бороться за сохранение жизни и здоровья человека с применением всех санитарно-противоэпидемических мер, совершенных диагностических и лечебных средств в отдаленной перспективе предполагает и сохранение фертильности населения, и позитивные решения демографических проблем государства. За последние годы было проведено немало исследований, касающихся особенностей функционирования различных генов и содержания определенных белков в зависимости от тканей. Так, при сравнении человеческих тканей по уровню белка ACE2 (ангиотензинпревра-

щающий фермент 2), кроме легких и почек, его много в яичках, а в яичниках его почти нет. Это дает основание полагать, что именно яички и есть один из резервуаров, который удерживает вирус в мужском организме. Правда, чтобы утверждать это с полной уверенностью, нужно убедиться, что SARS-CoV-2 действительно проникает в ткани яичек и размножается там. Известно, что у некоторых мужчин с COVID-19 менялся уровень половых гормонов по сравнению со здоровыми ровесниками, т.е. болезнь как-то влияла на яички, что является косвенным свидетельством действия вируса. При подтверждении этого остается понять, как удалить оттуда вирус – разумеется, с наименьшими потерями для мужского организма.

Многие недавние исследования действительно подтвердили, что COVID-19 является гендерно зависимым заболеванием и большая часть пациентов с тяжелым течением инфекции – мужчины. Изучение механизма проникновения вируса в клетку показало, что он может оказывать глубокое повреждающее действие на клетки репродуктивной системы и отсроченно приводить к нарушению репродуктивной функции у молодых мужчин и подростков. Новая коронавирусная инфекция поражает репродуктивные органы и может приводить к бесплодию. Об этом заявил главный внештатный специалист Минздрава России по репродуктивному здоровью, академик О.И. Аполихин на Всероссийском научно-практическом форуме «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» 11 июня 2020 г. Исследование медицинского факультета университета Падмы (Италия) описывает механизм крайне негативного воздействия вируса на ангиотензинпревращающий фермент 2, который высоко экспрессируется в ткани яичек и обеспечивает формирование очень плотных контактов между клетками сперматогенного эпителия, что зависит от возраста и уменьшается со временем.

Это означает, что одной из главных мишеней SARS-CoV-2 в части отсроченных последствий в виде нарушения репродуктивной функции могут являться молодые мужчины и подростки, так как данный фермент встречается, прежде всего, в клетках молодой репродуктивной системы. Сейчас большинство представителей этой группы пациентов переносят заболевание в бессимптомной или легкой форме. Повреждающее воздействие вируса у бессимптомных носителей может быть не менее существенным, чем у перенесших заболевание. Опасность в том, что нарушение функции гематотестикулярного барьера может вызвать аутоиммунные поражения яичек и без выраженной симптоматики орхита. Не имея видимых признаков заболевания, жалоб, боли, но, став взрослым и решив создать семью, мужчина может не понять причину своего бесплодия [1].

Известно, что сперма взрослого здорового мужчины, кроме сперматозоидов, содержит витамин С, натрий, кальций, цинк, лимонную кислоту, фруктозу, белки, всего более 80 компонентов. Высокое содержание цинка в сперме, сперматозоидах, секрете и ткани про-

статы до недавнего времени оставалось до конца не выясненным. Изучению влияния микроэлементов на здоровье человека в последние годы уделяется большое внимание. Это связано со значительной (до 70%) распространенностью их дефицита среди всех групп населения, а также чувствительностью органов и систем человека к их недостатку, доступностью клинико-эпидемиологической диагностики дефицитных состояний и наличием эффективных методов и средств коррекции. Примером являются такие элементы, как цинк и селен, не обладающие способностью накапливаться в организме.

Роль цинка и его дефицита в фертильности и ее нарушениях

Незаменимость цинка для роста и развития живого организма была доказана J. Raulin еще в 1869 г. Понимание физиологического значения цинка стало возможно всего около 100 лет назад, что было обусловлено развитием биохимии. Однако клинические проявления алиментарного дефицита цинка у человека были описаны только в 1961 г. A.S. Prasad. Биологическое значение цинка обусловлено, главным образом, его участием во многих ферментных системах. К настоящему времени идентифицированы около 300 ферментов, представляющих более 50 различных групп, нуждающихся в цинке для выполнения своих функций и обеспечивающих различные физиологические процессы [2]. Имеющиеся сегодня данные позволяют говорить о многообразии роли цинка в нормальной работе органов и систем человека. Он участвует в делении клеток, выработке тестостерона и т.п. Следует отметить, что соединения цинка с аминокислотами обладают большей биодоступностью.

Высока роль цинка в обеспечении репродуктивной функции. Ионы цинка начинают проникать в сперматозоиды на завершающих этапах сперматогенеза. Дополнительно цинк поступает в сперматозоид при эякуляции. Цинк формирует «мостики» с гистидином и цистеином, стабилизируя хроматин. Высокие концентрации цинка обнаружены в акросоме, в составе цинксодержащих металлопротеаз, которые обеспечивают конверсию проакросина в акросин. Цинк, связанный с липопротеинами, содержится в мембранах сперматозоидов, выполняя мембранстабилизирующую функцию. Одна из трех изоформ супероксиддисмутазы, важного компонента антиоксидантной защиты, – цинксодержащая металлопротеаза [3]. Другой цинксодержащий фермент – сорбитол дегидрогеназа – участвует в энергетическом обеспечении подвижности сперматозоидов [4]. Высока роль цинка в поддержании генетической стабильности клетки. На сегодняшний день в человеческом геноме выявлены 1684 цинксодержащих протеина [5]. Выделяют три группы ДНК-связывающих белков, содержащих цинк: цинковые «пальцы», цинковые «пучки» и цинковые «завитки» [6].

Цинк принимает участие в антиоксидантной защите организма. В исследовании J. Wu и соавт. (2015 г.) [7]

in vitro проводилась обработка спермы раствором перекиси водорода. После данного воздействия отмечалось снижение подвижности и жизнеспособности сперматозоидов, а также выявлялась фрагментация ДНК сперматозоидов. Добавление цинка существенно снижало степень выраженности данных изменений, что доказывает его защитный эффект при оксидативном стрессе. В исследовании Н. Guidobaldi и соавт. (2017 г.) [8] экспериментальным путем была доказана роль цинка в обеспечении хеморекульсии (процесс обратный хемотаксису). Результаты этой работы позволяют предположить, что градиент концентрации цинка – важный фактор, который указывает вектор движения сперматозоидов (из зоны большей концентрации цинка в область меньшей), хотя данная гипотеза требует подтверждения.

Данные о значении цинка в различных физиологических процессах способствовали появлению исследований, которые оценили возможность его клинического применения. А. Оми и соавт. (2008 г.) провел исследование, в которое были включены 45 пациентов с астенозооспермией. Пациенты основной группы были рандомизированы на четыре подгруппы. Пациентам 1-й подгруппы назначались препараты цинка, 2-й – цинк и витамин Е, 3-й – цинк и витамин С, 4-й – цинк, а также витамин Е и С в течение 3 мес. Исследовали уровень малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, общую антиоксидантную способность, количество антиспермальных антител и индекс фрагментации ДНК. По сравнению с контрольной группой цинк способствовал снижению оксидативного стресса, фрагментации ДНК. На основании проведенного исследования авторы сделали вывод о том, что цинк предотвращает оксидативный стресс, апоптоз и фрагментацию ДНК. F. Giacone и соавт. (2017 г.) [9] включили в исследование 24 пациента, которые принимали комбинированный препарат, содержащий цинк, D-аспаргиновую кислоту и коэнзим Q10. Авторами было отмечено статистически достоверное повышение подвижности сперматозоидов, но не выявлено снижение уровня фрагментации ДНК. R. Talevi и соавт. (2013 г.) [10] при исследовании 44 пациентов (22 с нормоспермией и 20 с олигоспермией) выявлен прямой протективный эффект препарата, содержащего цинк, D-аспаргиновую кислоту и коэнзим Q10, при оксидативном стрессе. D. Goodarzi и соавт. (2013 г.) [11] оценена клиническая эффективность сульфата цинка у пациентов с хроническим простатитом, которая была оценена с помощью опросника NIH-CPSI. В исследовании приняли участие 120 пациентов с хроническим простатитом категории III A по классификации NIH, которым назначалась 1 капсула цинка сульфата 220 мг перорально в течение 12 нед. Выявлено достоверное снижение общего балла и балла по шкале боли. В работе V. Ann и соавт. [12] подтверждено снижение уровня фрагментации ДНК размороженных после криоконсервации сперматозоидов при их обработке наночастицами с содержанием цинка. При этом токсического влияния на сперматозоиды не обнаружено.

Цинксодержащие ферменты делятся на 2 группы в зависимости от связи между металлом и белком: металлоферменты, где цинк прочно связан с белком, и металлоферментные комплексы, выполняющие структурную, каталитическую и регуляторную функции. Цинк является единственным металлом, представленным в каждом классе ферментов, и не может быть заменен никаким другим металлом. Он катализирует многочисленные реакции, входит в состав более 20 ферментов: альдолаза, карбоангидраза, аминолевулет-дегидратаза; фосфотрансфераз (более 10 ферментов) – это тимидинкиназы, нуклеотидилтрансферазы, РНК- и ДНК-полимеразы. Цинк необходим для всех процессов, связанных с усиленным клеточным делением (рост, заживление ран, сперматогенез), активно участвует в метаболизме нуклеиновых кислот и синтезе белков. Он имеет ключевое значение для мужской репродуктивной системы:

- участвует в сперматогенезе;
- участвует в синтезе тестостерона;
- входит в состав фермента алкогольдегидрогеназы, которая окисляет и обезвреживает алкоголь;
- входит в состав супероксиддисмутазы, нейтрализующей избыток активных форм кислорода;
- отвечает за сохранность генов в процессе сперматогенеза;
- обеспечивает нормальное созревание и подвижность сперматозоидов;
- обеспечивает оптимальную консистенцию спермоплазмы.

Участие цинка в физиологических и патофизиологических процессах во многом зависит от его содержания в организме. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [13], баланс цинка для человека составляет:

- поступление с пищей – 13 мг;
- вдыхание с воздухом – менее 0,1 мг;
- выделение с калом – 11 мг;
- выделение с мочой – 0,5 мг;
- выделение с потом – 0,78 мг;
- при каждой эякуляции организм мужчины теряет 1–3 мг цинка.

Общее содержание цинка в организме 2300 мг, в мягких тканях – 1800 мг. Цинк обнаружен во всех клетках и органах, но его содержание в них различное. Распределение его в органах и тканях связано со значением этого элемента для специфической деятельности данного органа. Наиболее богаты цинком гипофиз, сетчатка глаза, предстательная железа (более 150 мг); в печени, почках, мышцах, волосах, костной ткани – более 100 мг. Из металлов, содержащихся в головном мозге, цинк и железо присутствуют в наибольшем количестве, индекс цинк/железо равен 1, в других органах это соотношение значительно ниже.

Концентрация цинка в сыворотке крови взрослого человека – 10,7–22,9 мкмоль/л в связанном с белками состоянии. Циркадные колебания концентрации цинка в сыворотке крови имеют пики в 9 ч утра и в 6 ч вечера.

Концентрация цинка в плазме крови равна приблизительно 100 мкг/100 мл и зависит от пола (у мужчин больше, чем у женщин), возраста (увеличивается в периоде интенсивного роста), от наличия беременности, от времени дня (больше утром).

По данным ВОЗ, потребность в цинке взрослого человека составляет 15 мг/сут. Обеспеченность цинком в значительной мере зависит от содержания животного белка в пище. Из смешанных рационов усваивается всего 10–30% цинка. Уровень цинка в высокобелковой диете может превышать его содержание в низкобелковой в 2–3 раза. Из продуктов, содержащих животные белки, всасывается до 60% цинка. Уменьшение количества белка в пище отрицательно влияет на обмен цинка, даже при достаточном поступлении его с пищевыми продуктами. Низкобелковый рацион не только снижает всасывание цинка, но и увеличивает выведение эндогенного цинка. Причиной снижения уровня микроэлемента может быть пониженный синтез или увеличенный распад связывающих его белков в клетках или уменьшение поступления в клетку комплекса цинк-аминокислоты. Поэтому дефицит цинка на фоне низкобелкового питания особенно неблагоприятен.

Избыток белков в пище также отрицательно влияет на баланс цинка. На всасывание цинка влияет и аминокислотный состав пищи. Триптофан, глутамин не влияют на абсорбцию, а гистидин, лизин, цистин, являясь естественными хелатными комплексами, значительно увеличивают ее. Жиры, присутствующие в пище ее снижают. Наиболее богаты цинком продукты животного происхождения – говядина, баранина, много его в мясе кур, куриных яйцах, молоке, рыбе, морепродуктах. В продуктах растительного происхождения его тоже достаточно (бобовые, злаковые, ягоды, орехи, грибы, лекарственные растения), но из них он усваивается гораздо хуже, так как прочно связан хелатными связями с растительными белками – фитатами и образует трудно растворимые комплексы. Поскольку уровень цинка в семенной плазме при бесплодии был значительно ниже, чем у здоровых, лекарственные добавки с цинком могут значительно повысить качество эякулята бесплодных мужчин.

Цинк активирует группы гидрохинона и создает естественную защиту от супероксида – побочного продукта дыхания клетки, который повреждает собственные протеины и липиды. Только гидрохинон способен разрушать супероксид. Однако если цинк и гидрохинон объединяются, создается комплекс, который защищает организм от процессов деградаци, вызванных окислением, оказывая антиоксидантное действие – супероксид может метаболизироваться и предотвращать окислительный стресс. Дефицит цинка способствует дисрегуляции артериального давления, понимание его специфических механизмов может создать важные перспективы эффективного лечения артериальной гипертонии при хронических заболеваниях [14].

Цинк определяет биологическую активность Тималина – гормона Тимуса, который отвечает за цитоток-

сичность Т-лимфоцитов и синтез ими цитокинов. При дефиците цинка возникает дисбаланс между субпопуляциями Т-хелперов, снижается синтез интерлейкина-2 и γ -интерферона и ослабевает активность естественных клеток-киллеров. Цинк – компонент ретинолпереносащего белка. Он вместе с витаминами А и С препятствует иммунодефициту, стимулирует синтез антител и оказывает противовирусное действие.

Наиболее чувствительными к потере цинка являются клетки, которые в физиологических условиях подвергаются быстрому обмену и частой пролиферации. Следовательно, патологические последствия дефицита цинка доминируют в этих тканях. Это в первую очередь относится к иммунной системе, эмбриональному развитию и репродуктивной системе у взрослых. Дефицит цинка может развиваться вследствие недостаточного поступления с пищей, повышенной потребности в нем или повышенной экскреции, генетических причин.

Дефицит цинка влияет на центральную и периферическую нервную систему. Расстройства проявляются поведенческими нарушениями, эмоциональной неустойчивостью, снижением способности к обучению, снижению памяти и периферическими нейропатиями, что объясняется аномальными функциями богатых цинком структур гиппокампа. Кроме того, ионы цинка играют важную роль в метаболизме гормонов (в том числе половых). Например, при лечении пациентов с задержкой полового развития и низкорослостью, клинический эффект цинка проявился в статистически значимом ускорении роста, снижении степени дефицита роста. Анализ изменения уровней гонадотропных и половых гормонов в случае задержки полового развития при нормальном росте выявил статистически значимое увеличение концентрации лютеинизирующего гормона у пациентов, получавших препараты цинка. Содержание этого элемента в сперматозоидах очень высокое и составляет 1900 мкг/г. Считается, что именно сперматозоиды являются носителями запаса цинка, необходимого для нормального течения всех фаз дробления оплодотворенной яйцеклетки, вплоть до ее фиксации в полости матки [15]. Физиологическая роль цинка, содержащегося в секрете простаты, заключается в реализации механизмов разобщения головки и хвоста сперматозоидов, а также способности хроматина к деконденсации.

Известно, что предстательная железа наиболее богата цинком и накапливает его. Количество цинка в ткани простаты в 10 раз больше, чем в ткани других органов. Максимальная концентрация цинка в ее периферической зоне, минимальная – в центральной. Ее антибактериальная защита связана с наличием свободного цинка (простатический антибактериальный фактор – цинк-пептидный комплекс). При бактериальном простатите отмечается снижение уровня цинка, который мало изменяется на фоне перорального приема этого микроэлемента. В противоположность этому, при абактериальном простатите наблюдается восстановление уровня цинка при его экзогенном поступлении. На

фоне хронического простатита отмечается достоверное снижение уровня лимонной кислоты.

Развитие цинк-дефицитных состояний традиционно связывают с особенностями питания, дефицитом микроэлемента в рационе [16]. Однако некоторые авторы считают, что местные геохимические условия оказывают более значительное воздействие на интенсивность накопления цинка в организме, чем тип питания, например повышенное содержание железа – антагониста цинка, в питьевой воде. Наиболее частыми причинами недостаточности цинка у взрослых являются: заболевания кишечника, печени и почек, хронический стресс, курение, злоупотребление алкоголем, наркомания, прием противозачаточных средств, стероидов, антацидов, антигистаминных средств, тетрациклина, изониазида, лучевая терапия, производственные и бытовые интоксикации свинцом, кадмием, ртутью, оловом, медью, железом, кальцием, неадекватное питание (вегетарианство, неполноценное белковое питание), воздействие ионизирующей радиации. В настоящее время дефицит потребления цинка отмечен практически во всех регионах нашей страны. Уровень транспортных белков для цинка максимален в молодом возрасте. С возрастом содержание цинка в тканях снижается.

Исследования показывают, что 30% здоровых женщин старше 50 лет имеют дефицит цинка, являющегося компонентом более 300 ферментов. По последним данным дефицит цинка есть у 30–40% россиян. Среди людей, страдающих сахарным диабетом, ожирением, частыми простудами и хроническими болезнями легких, печени или злоупотребляющих алкоголем, дефицит цинка и селена наблюдается у 60–80%. Один из ферментов – супероксиддесмутаза активно участвует в регуляции перекисного окисления липидов. Цинк входит в состав генетического аппарата клетки, представляя около 100 цинксодержащих нуклеопротеидов, необходим для роста и деления всех клеток организма, процессов регенерации, а также входит в структуру рецепторов эстрогенов, регулируя, таким образом, все эстрогензависимые процессы.

Систематически изучали PubMed, EMBASE, Science Direct / Elsevier, CNKI и Cochrane Library для выявления исследований, которые позволили выявить взаимосвязь между цинком в семенной плазме и мужским бесплодием, а также уточнить влияние добавок цинка на параметры спермы. Было установлено двадцать исследований, в том числе у 2600 пациентов и 867 случаев контроля. Результаты метаанализа показали, что концентрация цинка в семенной плазме у бесплодных мужчин была значительно ниже, чем при фертильном контроле. Добавки цинка значительно увеличивали объем эякулята, подвижность сперматозоидов и процент нормальной морфологии сперматозоидов. Поскольку уровень цинка в семенной плазме бесплодных мужчин был значительно ниже, чем у здоровых мужчин, лекарственные добавки с цинком могут значительно повысить качество эякулята бесплодных мужчин.

Роль селена в обеспечении фертильности и значение его дефицита

Одним из основных естественных антиоксидантов является селен. Согласно Европейским рекомендациям [13] по применению витаминов и минералов, суточная потребность взрослого человека в селене составляет примерно 65 мкг, а его оптимальная концентрация в сыворотке крови – 115–120 мкг/л. Главным источником Se в питании в нашей стране являются зерновые, особенно пшеница. В Российской Федерации крайне низкие уровни Se в почвах отмечаются в Забайкалье и Иркутской области. Для значительного числа других регионов России и СНГ (Ленинградская, Псковская, Новгородская, Калужская, Брянская, Ярославская области, Поволжье, Алтайский край) характерен «субоптимальный» статус Se, не сопровождающийся дефицитом, но способный привести к снижению общей противомикробной, противоопухолевой резистентности организма, его устойчивости к стрессам.

В ряде регионов страны недостаточность селена, помимо природных факторов, связана с экологическими факторами. Селен является одним из важных непрямым антиоксидантов, т.е. агентом, способствующим детоксикации реакционноспособных производных кислорода в организме. Селен участвует в окислительно-восстановительных процессах, в синтезе функциональных специфических белков, в обмене жиров и углеводов, в детоксикации тяжелых металлов, оказывает антиоксидантное и радиопротекторное действие. Селен является антипролиферативным агентом, который рассматривается как онкопротектор, в том числе в отношении рака предстательной железы. Селен в виде селенпротеина входит в состав капсулы сперматозоида и несет ответственность за сохранность целостности жгутиков и таким образом за подвижность сперматозоидов.

Частью глутатионпероксидазы является селен, который защищает клеточные мембраны от повреждения свободными радикалами, и является важнейшим онкопротектором. Селен необходим для нормального течения беременности. Добавление селена положительно влияет на клинический и метаболический профили беременных женщин из группы риска по внутриутробной задержке роста плода, связанного с нарушением кровотока в маточных артериях, подтвержденного результатами УЗ-доплерографии [17]. Плацентарный окислительный стресс способствует неудачной беременности. Селен оказывает положительное влияние на жизнеспособность и миграционную активность трофобластных клеток (основной клеточный тип плаценты) под воздействием гипоксии. Поэтому Селен может использоваться в репродуктивной медицине, включая лечение бесплодия. У женщин глутатионпероксидаза важна для формирования яйцеклетки, так как способствует нормальному протеканию процесса овуляции, и, в частности, нормализации физиологической атрезии фолликулов. После оплодотворения этот фермент необходим для формирования ядра ооцита.

У женщин с высоким потреблением дополнительного селена (>20 мкг/г) на 30% ниже риск развития рака яичников, по сравнению с теми, кто не потребляет достаточно селена. Германия обладает 15-летним опытом применения селена в радиационной онкологии. Относительный дефицит селена в крови был обнаружен у большинства онкологических пациентов (в том числе карцинома матки, рак прямой кишки, рак предстательной железы). Добавление дополнительного селена к терапии онкологических пациентов уменьшило диарею, предотвращало агевзию (потерю вкуса) и дисфагию (расстройство акта глотания), которые развивались при радиотерапии. Однако следует подчеркнуть, что, к сожалению, 80% населения нашей страны сегодня обеспечены селеном значительно ниже оптимальной необходимости, тогда как в Финляндии после проведения «селенизации» населения онкологическая заболеваемость уменьшилась в 1,8 раза.

Ионы селена являются кофактором ферментной системы глутатионпероксидазы, которая разлагает перекись водорода за счет одновременного окисления восстановленного глутатиона. Он важен для сосудов, зрения, иммунитета, сердца и способствует профилактике бесплодия и рака простаты. Обсервационные исследования показали, что повышенные уровни селена в сыворотке крови связаны со снижением риска рака простаты. В результате поиска литературы в PubMed и Embase, Medline и Кокрановской библиотеке вплоть до сентября 2016 г. определены для анализа 17 исследований (около 35 тыс. пациентов). Метаанализ был проведен по результатам этих исследований, чтобы изучить связь между уровнем селена в сыворотке крови и риском развития рака простаты. Метаанализ показал обратную зависимость между уровнем селена в сыворотке крови и риском рака простаты [17].

Сегодня в условиях пандемии уточнена важная роль микроэлементов в работе иммунной системы и защите от вирусов, в частности тяжести течения COVID-19. Прямое противовирусное действие цинка, в том числе и против коронавируса, неплохо изучено. Он угнетает размножение (репликацию) вируса в клетке. Кроме того, цинк усиливает иммунитет, влияя на большинство звеньев иммунной системы. Пожилые люди и пациенты, страдающие сахарным диабетом, в группе риска заражения SARS-CoV-2. Один из лабораторных симптомов возникшего заболевания – усиленное выведение из организма цинка – активного «участника» иммунитета. Цинк ингибирует активность РНК-полимеразы коронавируса и артеривируса (EAV) *in vitro*, а ионофоры цинка блокируют репликацию этих вирусов в культуре клеток [18]. Кроме того, низкий уровень цинка может быть фактором риска развития пневмонии у пожилых людей. Прием цинка может снизить не только количество и продолжительность эпизодов пневмонии, общее количество и продолжительность применения антибиотиков, но и смертность от всех причин у пожилых [19].

Селен тоже может влиять на иммунитет, в том числе и на врожденный, играющий большую роль при

COVID-19. Он защищает легкие и вместе с цинком важен для ослабления воспалительной реакции. Хорошо известно, какую негативную роль избыточное воспаление играет при коронавирусной инфекции: цитокиновый шторм – главный фактор ее тяжелого течения. И, возможно, в его ослаблении селен играет существенную роль. С учетом дефицита рассмотренных микроэлементов и антиоксидантов Селцинк Плюс и другие препараты можно применять, но не дольше 3 мес и в умеренных дозах. Для цинка это 5–10 мг/сут, для селена – 50 мкг/сут. При серьезном дефиците прием нужен дольше, а дозы – больше. Для цинка это 80 мг/сут, для селена – 100–200 мкг/сут. При заражении коронавирусом такие дозы можно применять в течение 3 нед – это поможет в лечении. Не следует забывать о правильном питании с достаточным количеством пищи, богатой этими веществами, многие продукты (например, яйца) одновременно содержат много и цинка, и селена [20].

Заключение

Исследования показали, что для эффективного проявления свойств микроэлементов, как и протективных

и антиоксидантных свойств витаминов, особенно в условиях оксидативного стресса и пандемии COVID-19, необходимы определенные строго сбалансированные дозы. На протяжении более 15 лет мы наблюдаем это, применяя препарат Селцинк Плюс. Оценивая эффективность препарата Селцинк Плюс как иллюстрации оптимального соотношения селена, цинка и витаминов, дополнительного источника необходимых минералов и витаминов, необходимо подчеркнуть, что и его следует рассматривать лишь как часть лекарственной терапии, а не ее самостоятельный элемент. Позитивная роль комплексных лекарственных препаратов, подобных Селцинку Плюс, доказывает, что преодоление и профилактика субфертильности возможны, но требуют комплексного подхода и не только лекарственной терапии, но, во многом, и других факторов, способных улучшить демографическую ситуацию в обществе. Нет сомнения в том, что такой комплексный подход в общегосударственном масштабе требует дальнейшего пристального изучения и совершенствования.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Pan F, Xiao X, Guo J et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome- coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril* 2020; 113 (6): 1135–9.
- Додсон Р., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. М.: Мир, 1991. С. 543.
[Dodson R., Elliot U., Dzhons K. *Spravochnik biokhimiika*. Moscow: Mir, 1991. P. 543. (in Russian).]
- Kerns K, Zigo M, Sutovsky P. Zinc: a necessary ion for mammalian sperm fertilization competency. *Int J Moleculas Scien* 2018; 19: 4097. DOI: 10.3390/ijms19124097
- Dhanda OP, Rao BR, Razdan MN. Sorbitol dehydrogenase and hyaluronidase activity in buffalo semen. *Indian J Exp Biol* 1981; 19: 286.
- Andreini C, Banci L, Bertini I, Rosato A. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J Proteome Res* 2006; 5: 196–201.
- Vallee BL, Coleman JE, Auld DS. Zinc fingers, zinc clusters, and zinc twists in DNA-binding protein domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 999–1003.
- Wu J, Wu S, Xie Y et al. Zinc protects sperm from being damaged by reactive oxygen species in assisted reproduction techniques. *Reprod Biomed Online* 2015; 30 (4): 334–9. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.12.008
- Guidobaldi HA, Cubilla M, Moreno A et al. Sperm chemorepulsion, a supplementary mechanism to regulate fertilization. *Human reproduction* 2017; 1–14. DOI: 10.1093/dex232
- Giacone F, Condorelli RA, Mongioi LM et al. In vitro effects of zinc, D-aspartic acid, and coenzyme-Q10 on sperm function. *Endocrine* 2017; 56 (2): 408–15. DOI: 10.1007/s12020-016-1013-7
- Talevi R, Barbato V, Fiorentino I et al. Protective effects of in vitro treatment with zinc, d-aspartate and coenzyme q10 on human sperm motility, lipid peroxidation and DNA fragmentation. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 81. DOI: 10.1186/1477-7827-11-81
- Goodarzi D, Cyrus A, Baghinia MR et al. The efficacy of zinc for treatment of chronic prostatitis. *Indonesian J Int Med* 2013; 45 (4): 259–2.
- Ann VI, Sandhya K, Ramya N et al. Supplementing zinc oxide nanoparticles to cryopreservation medium minimizes the freeze-thaw-induced damage to spermatozoa. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 494 (3–4): 656–62. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.112
- Commission Directive 2008/100/EC of 28 October 2008 amending Council Directive 90/496/EEC on nutrition labeling for foodstuffs as regards recommended daily allowances, energy conversion factors and definitions. *Official J Eur Union* 2008; 285 (9): 1–4.
- Zinc deficiency may play a role in high blood pressure. *Science Daily*, 2019.
- Zini A, Garrels K, Phang D. Antioxidant activity in the semen of fertile and infertile men. *Urology* 2000; 55: 922–6.
- Коровина Н.А. Профилактика рахита у детей: применение кальция. *Лечащий врач*. 2004; 1: 56–8.
[Korovina N.A. *Profilaktika rakhita u detei: primenenie kal'tsija*. *Lechashchii vrach*. 2004; 1: 56–8 (in Russian).]
- <http://www.selzink.ru/>
- Aartjan J W te Velthuis et al. Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog* 2010; 6 (11): e1001176.
- Junaidah BB, Davidson HH, Simin NM. Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly? *Nutr Rev* 2010; 68 (1): 30–7.
- <https://www.sechenov.ru/pressroom/news/tsink-selen-i-vitamin-d-kak-zashchishchatsya-ot-covid-19/>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Борисов Владимир Викторович – уролог, д-р мед. наук, проф., член Президиума, Почетный член Российского общества урологов, действительный член Европейской ассоциации урологов. E-mail: vvb56@yandex.ru
Vladimir V. Borisov – D. Sci. (Med.), Prof., Urologist, Russian Society of Urologists. E-mail: vvb56@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.05.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.05.2021