

Кириленко Е.А., Онопко В.Ф.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И МУЖСКАЯ ФЕРТИЛЬНОСТЬ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Иркутск, Россия

Литературный обзор посвящён обобщению и анализу отечественных и зарубежных печатных работ, описывающих влияние окислительного стресса на мужскую фертильность. Наиболее частой причиной развития окислительного стресса в репродуктивной системе мужчин являются инфекционно-воспалительные заболевания и антиспермальные аутоиммунные процессы в мужском урогенитальном тракте. Учитывая возможное участие свободнорадикальных процессов в развитии патоспермии, приём антиоксидантов целесообразен во всех случаях мужского бесплодия, связанного с окислительным стрессом.

Ключевые слова: окислительный стресс, активные формы кислорода, мужская infertility, антиоксидант

OXIDATIVE STRESS AND MALE FERTILITY: MODERN VIEW ON THE PROBLEM

Kirilenko E.A., Onopko V.F.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Presently, the expressed tendency to deterioration in parameters of semen is noted in the world, at the same time both the quantity of spermatozoa, and their functional properties decrease. The spermatogenesis is a difficult, extremely sensible process of cellular differentiation; the different systems of organism participate in its adjusting. Violations in any links affect the process of spermatogenesis, and finally, affects parameters of semen. This systematic review of the literature analyses recent publications concerning studies of oxidative stress influencing male fertility. The oxidative stress – the very widespread version of pathology, which accompanies and/or is one of key mechanisms in development of many types of reproductive disorders in men. There are three main mechanisms of impaired fertile function of men in the development of oxidative stress: reducing sperm motility, violation of ability of spermatozoa to penetrate into oocyte and spermatozoa DNA damage. The factors promoting its development are numerous: environmental pollution, life style, addictions, stress, diabetes, and varicocele; however, the most frequent reason of development of oxidative stress in reproductive system of men are infectious and inflammatory diseases and antispermal autoimmune processes in a man's urogenital tract. Considering possible participation of free-radical processes in patospermia development, it is worthwhile to use antioxidants in all cases of the man's infertility connected with oxidative stress.

Key words: oxidative stress, reactive oxygen species, male infertility, antioxidant

В настоящее время в мире отмечается выраженная тенденция к ухудшению параметров семенной жидкости, при этом начиная с 1992 г. уменьшается как количество сперматозоидов, так и их функциональные свойства – в среднем на 2 % в год [27]. Демографические показатели России и многих стран свидетельствуют об увеличении частоты infertility у мужчин, достигающей в среднем 30–50 %. Показатель числа зарегистрированных случаев мужского бесплодия в РФ в период 2002–2009 гг. увеличился на 59 % – с 44,1 до 70,1 на 100 000 взрослого мужского населения, и в целом его динамика имеет тенденцию к росту [2]. Сперматогенез является сложным, крайне чувствительным процессом клеточной дифференциации, в регуляции которого участвуют различные системы организма. Нарушения в каждом из звеньев, воздействующих на процесс сперматогенеза, в конечном итоге отражаются на параметрах эякулята. Целью настоящего обзора является попытка обоснования механизмов формирования infertility состояния у мужчин при различных видах репродуктивных нарушений с позиции молекулярно-биологических особенностей, связанных с окислительным стрессом.

Известно, что процессы свободнорадикального окисления (СРО) для мужского организма играют

особую роль, поскольку присутствие активных форм кислорода (АФК) в физиологических количествах в семенной жидкости является необходимым условием для нормальной регуляции сперматогенеза. Под влиянием перекиси водорода происходит окисление ядерных белков, что обеспечивает уплотнение ДНК, в результате чего сперматозоиды приобретают подвижность. Низкие концентрации перекиси водорода также вызывают фосфорилирование тирозина, что увеличивает на мембране сперматозоида зону, в которой сперматозоид связывается с яйцеклеткой, в конечном счёте повышая вероятность оплодотворения [10].

Как известно, основной точкой приложения АФК являются фосфолипиды, качественный состав и структурная организация которых будут во многом определять интенсивность процессов липопероксидации. Для мембраны сперматозоидов характерно высокое содержание одного из основных субстратов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – полиненасыщенной докозогексаеновой кислоты, исключительно восприимчивой к процессам окисления. Особенности клеток сперматогенного эпителия являются наличие большого количества белков-рецепторов, ассоциированных с мембраной, и огромная

роль трансмембранного транспорта. Сперматозоиды имеют ограниченные способности к восстановлению повреждённых структур из-за малого количества цитоплазмы и неактивного хроматина, что также значительно увеличивает вероятность большей чувствительности сперматозоидов к действию ПОЛ, по сравнению с другими клетками [1, 19, 41].

Физиологический уровень среды, необходимый для протекания нормального сперматогенеза, балансируется естественной антиокислительной системой. Необходимость передачи интактного наследственного материала будущему потомству предполагает наличие надёжной высокоактивной системы защиты половых клеток от различных повреждающих факторов. Одни авторы сообщают о существовании эффективной системы защиты сперматогенного эпителия от цитотоксического действия АФК, липопероксидов и ксенобиотиков [6, 10, 23], другие утверждают, что сперматозоиды оснащены относительно бедной системой антиоксидантной защиты (АОЗ) [41, 42].

Понятие «окислительный стресс» (ОС) впервые ввёл Н. Sies в 1991 г. Окислительный стресс определяется как состояние, при котором АФК оказывают токсическое действие вследствие их повышенного образования или в результате нарушений механизмов антиоксидантной защиты [14]. По данным литературы можно выделить три основных взаимосвязанных механизма нарушения фертильной функции мужчин при развитии ОС. Во-первых, это снижение подвижности сперматозоидов: АФК уменьшают гибкость мембраны половых клеток, а следовательно, движение хвоста. Непосредственное окислительное повреждение митохондрий уменьшает их способность продуцировать энергию, что в свою очередь способствует снижению подвижности сперматозоидов. Во-вторых, это снижение способности сперматозоида проникать в яйцеклетку: АФК приводят к перекисному окислению акросомального участка мембраны сперматозоида с яйцеклеткой. В-третьих, АФК могут непосредственно повреждать ДНК сперматозоида, приводя к передаче дефектного отцовского генома [17, 20, 24, 48, 50].

В последние десятилетия появилось немало исследовательских работ по изучению особенностей СРО и состояния антиокислительной системы (АОС) при различных видах нарушений сперматогенеза, направленных на раскрытие причин и механизмов развития ОС в репродуктивной системе [25].

Ряд авторов указывают на взаимосвязь загрязнения окружающей среды с ухудшением показателей репродуктивного здоровья мужчин. Попадание в организм различных ксенобиотиков, в том числе токсинов окружающей среды, нарушает слаженную систему детоксикации организма, результатом чего является избыточное образование АФК, нарушение баланса между прооксидантами и антиоксидантами и развитие ОС в гонадах и сперме с вредными последствиями на клеточном уровне. С целью уточнения патогенетических механизмов патозооспермии при повышенной техногенной нагрузке, в том числе при действии диоксинов и диоксиноподобных соединений, были обследованы мужчины – жители

промышленных районов Башкирии с различным уровнем загрязнения окружающей среды. Было установлено, что между содержанием токсических соединений в сперме и развитием патозооспермии имеется прямая зависимость [7]. Также установлено, что у мужчин, состоящих в бесплодном браке и проживающих в регионах с повышенным уровнем экзогенного воздействия токсических факторов, наблюдается нарушение равновесия процессов свободнорадикального окисления, что проявляется в снижении уровня суммарной антиокислительной активности спермоплазмы и повышенном образовании АФК морфологически или функционально неполноценными сперматозоидами, которое сочетается с развитием идиопатической патозооспермии [9]. Подтверждением связи ухудшения экологической обстановки с мужской инфертильностью являются указания на большую частоту развития мужского бесплодия в промышленно развитых регионах [18], а также экспериментальные модели на животных [5].

Образ жизни, вредные привычки, питание также могут быть факторами, приводящими к развитию окислительного стресса. По литературным данным зарубежных авторов, курение способно приводить к повышению уровня СР в семенной жидкости и к уменьшению содержания антиоксидантов типа витамина Е и витамина С [31, 46].

Известно, что этанол усиливает продукцию свободных радикалов. При исследовании образцов спермы 46 мужчин репродуктивного возраста, злоупотребляющих алкоголем, выявлено наличие ОС, существенное снижение тестостерона семенной жидкости, увеличение пероксидов липидов и снижение антиоксидантов в эякуляте [28]. Рядом исследователей выявлена связь ОС с алиментарным фактором. При рассмотрении спермограмм 97 некурящих мужчин обнаружена прямая зависимость между поступлением антиоксидантов с продуктами питания (витамины Е и С, бета-каротин, фолат и цинк) и качеством спермы [29]. В некоторых исследованиях выявлена связь между низким потреблением антиоксидантов с повреждением ДНК сперматозоидов мужчин, страдающих бесплодием, в то время как в других исследованиях изменений в ДНК гамет фертильных мужчин при дефиците потребления антиоксидантов не установлено [22, 32]. Возможно, это связано с изначально низким уровнем ОС в группе фертильных мужчин, в связи с чем алиментарный дефицит антиоксидантов, вероятно, не приводит к окислительному повреждению ДНК. Имеются данные о благоприятном терапевтическом эффекте при оральном употреблении антиоксидантов (АО) у инфертильных мужчин [33]. Так, после приёма витамина Е и повышения его уровня в крови функциональный тест прикрепления к *zona pellucida* неоплодотворённой яйцеклетки человека становился положительным. Также сообщалось о повышении частоты беременности после введения витамина Е в рацион мужчин, состоящих в бесплодном браке [37].

Существует мнение, что физический или психосоциальный стресс оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию, прежде всего, вследствие

того, что на всех уровнях регуляции репродуктивная функция подвержена действию гормонов и нейрогормонов гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы. Однако появились данные, отражающие в период подобных нагрузок ухудшение качества спермы, увеличение оксидативного напряжения и снижение антиоксидантной защиты [30]. Одним из подобных видов стресса является боевой стресс, репродуктивная патология при котором сопряжена с нарушением метаболических процессов и выраженной активацией СРО в органах репродуктивной системы, с дефицитом тестостерона, гликоделина и ингибина В, а также с дисбалансом цитокинов в спермоплазме на фоне срыва механизмов центральной и периферической регуляции стероидо- и сперматогенеза [8].

Наличие сопутствующих хронических заболеваний является важным фоном, оказывающим немаловажное значение на состояние репродуктивной функции у мужчин. Известно, что при сахарном диабете (СД) развивается сильнейший ОС и что диабет отрицательно сказывается на фертильности и эректильной функции пациентов. Мужчины, больные СД, имеют более высокие уровни повреждений ДНК сперматозоидов, нежели здоровые [26]. При исследовании процессов ПОЛ и АОЗ у мужчин с патоспермией и СД 1-го типа был подтверждён факт активации процессов ПОЛ. Выявленные отклонения в системе ПОЛ – АОЗ у данной категории пациентов носили более значимый характер, по сравнению с таковыми у мужчин с патоспермией без нарушения углеводного обмена [3]. Высокий уровень ОС отмечают у пациентов с хронической почечной недостаточностью [40].

Многочисленные исследования, посвящённые изучению ишемического повреждения гонад, подтверждают участие процессов ПОЛ в патогенезе расстройств репродуктивной функции при варикоцеле. С увеличением синтеза СР при варикоцеле происходит нарушение целостности ДНК сперматозоида [21].

Большинством исследователей сообщается, что воспалительные заболевания урогенитального тракта (ВЗУГТ) у мужчин являются наиболее частой причиной развития ОС в репродуктивной системе, что негативно сказывается на фертилизационной активности сперматозоидов и чётко ассоциируется с нарушением репродуктивной функции у мужчин [17, 34, 35, 38]. При исследовании некоторых параметров перекисного статуса спермоплазмы у мужчин с нарушением фертильности в группах сравнения с наличием ВЗУГТ и без таковых было выявлено, что наибольшее накопление промежуточных интермедиатов липопероксидации в спермоплазме было характерно для группы пациентов с патоспермией и признаками воспаления в урогенитальном тракте (их уровень повышался в 2 и более раза). На этом фоне в той же группе регистрировался максимальный дефицит факторов антиоксидантной защиты (АОЗ). У мужчин с патоспермией и отсутствием воспаления в органах мочеполовой системы нарушения перекисного статуса были минимальными [12]. При воспалительных заболеваниях добавочных половых желёз мужской репродуктивной системы у субфертильных мужчин активность супероксиддисмутазы (СОД) в

спермоплазме статистически значимо снижена, по сравнению с субфертильными мужчинами без воспалительных заболеваний репродуктивной системы, а активность каталазы в группе мужчин с ВЗУГТ, сопровождающимися нарушением фертильности, статистически значимо ниже, чем в группе здоровых фертильных мужчин. Активность прооксидантных ферментов и процессов ПОЛ в спермоплазме при воспалении, напротив, возрастает [13, 43].

Установлено, что сперматозоиды приобретают оплодотворяющую способность после двухнедельного «дозревания» в придатках яичек, которым отводится не только пассивная роль. Есть данные, что при наличии эпидидимита сперматозоиды при прохождении через придатки яичек становятся очень уязвимы к действию АФК, так как в этот период и на протяжении всего сперматогенеза половые клетки не контактируют с антиоксидантами (АО) семенной плазмы, и функцию защиты сперматозоидов от АФК выполняют АО яичка, придатка, а также их собственная антиокислительная способность [10, 23, 49].

Известно, что лейкоцитоспермия является неспецифическим лабораторным маркером латентного воспалительного процесса в мужском генитальном тракте [38]. Считается, что из основных источников образования АФК в эякуляте – незрелых сперматозоидов и лейкоцитов – последние являются доминирующими. По данным одних авторов, при ВЗУГТ существует прямая зависимость между количеством лейкоцитов, уровнем образования АФК и мужской infertility [4, 17]. Противоположные данные получены другими авторами, которые полагают, что нет существенного отличия между концентрациями лейкоцитов в сперме здоровых мужчин и мужчин, страдающих бесплодием [44]. Таким образом, связь между лейкоцитами и ОС на сегодняшний момент является предметом дискуссии.

Многие исследователи считают продукцию АФК важным патогенетическим механизмом снижения фертильности на фоне хронического простатита, затрагивающим в первую очередь, по мнению некоторых исследователей, функциональные характеристики сперматозоидов [21, 43]. В одной из работ, посвящённых анализу причин ОС сперматозоидов, среди бесплодных пациентов с повышенным уровнем АФК (увеличение продукции АФК в среднем в 8 раз, в сравнении с таковой у фертильных мужчин) доля мужчин с хроническим простатитом и пиоспермией составила 23 %, что соответствовало 2-му месту по частоте распространения среди прочих причин ОС. Также результатами терапии хронического простатита была подтверждена роль воспалительного процесса в повышении продукции АФК в сперме. Уже через 2 недели лечения на фоне снижения количества лейкоцитов в секрете простаты и сперме произошло более чем двукратное уменьшение продукции АФК. Одновременно наблюдались улучшение жизнеспособности и подвижности, нормализация акросомальной реакции сперматозоидов в виде уменьшения доли гамет, преждевременно утративших целостность акросомальной мембраны [4]. В другом исследовании установлена значимая отрицательная корреляция

между процентным содержанием в эякуляте мало-подвижных форм сперматозоидов и соотношением антиоксидантных потенциалов секрета предстательной железы и сыворотки крови у мужчин, больных хроническим простатитом. Более того, автором было предложено использовать данный показатель как дополнительный диагностический критерий для прогнозирования нарушения фертильности у этой категории пациентов [16].

Также изучался механизм повреждения сперматозоидов при инфекционном процессе. Доказано, что активный кислород у мужчин, страдающих моче-половыми инфекционными заболеваниями, приводит к оксидативному повреждению сперматозоидов и оказывает негативное действие на подвижность половых клеток [45]. Среди инфекционных агентов в качестве повреждающих факторов сперматогенеза особого внимания заслуживают возбудители урогенитальных инфекций (УГИ). На примере генитальной инфекции, вызванной *Ureaplasma urealyticum*, было доказано, что сопровождающее её повышенное количество супероксидных радикалов повреждают сперматозоиды путём ПОЛ клеточных мембран [44]. Также есть данные о роли *Chlamydia trachomatis* в образовании ОС и нарушении фертильности у мужчин [47]. Влияние вирусной инфекции, таких как цитомегаловирус, вирус герпеса и вирус Эпштейна – Барра, на развитие ОС в репродуктивном тракте было изучено несколькими авторами, и лишь у герпес-вирусной инфекции была подтверждена возможная роль в инициации СРО [11, 36].

Инфекционно-воспалительные заболевания репродуктивных органов являются выраженными индукторами антиспермального аутоиммунного процесса у мужчин [39]. В эякуляте бесплодных мужчин, страдающих УГИ, выявлен дисбаланс про- и антиоксидантных систем, при этом наличие в спермоплазме антиспермальных антител оказывает активирующее влияние на развитие ОС в эякуляте [4]. Аутоиммунные реакции против сперматозоидов, возникшие в результате УГИ или без них, являются ещё одной значимой причиной ОС сперматозоидов [15].

Таким образом, изучив данные доступной нам литературы, мы можем сделать вывод о том, что ОС – очень распространённый вариант патологии, который сопровождает и/или является одним из ключевых механизмов в развитии многих видов репродуктивных нарушений у мужчин. Факторы, способствующие его развитию, многочисленны, однако большинством авторов сообщается, что наиболее частой причиной развития ОС в репродуктивной системе мужчин являются инфекционно-воспалительные заболевания и антиспермальные аутоиммунные процессы в мужском УГТ. Эти данные необходимо учитывать, так как выбор адекватной терапии и, соответственно, результаты лечения зависят от точного понимания патологических механизмов нарушения сперматогенеза.

К сожалению, факт о существовании ОС у infertility-мужчин игнорируется большинством специалистов в области лечения мужского бесплодия. Несмотря на прочную связь оксидативных

повреждений с низким качеством спермы, мужчины очень редко проходят обследование на наличие ОС или получают лечение от него. Вместо этого обычно предлагаются рутинные способы коррекции мужской infertility, а в случаях тяжёлой патоспермии стали широко применяться вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Так как избыток АФК приводит к индуцированному апоптозу сперматозоидов и повреждению их ДНК, методы ВРТ, по мнению некоторых авторов, не могут считаться альтернативой патогенетической терапии в случаях развития ОС в репродуктивной системе мужчины, поскольку не устраняют повреждающий фактор и, таким образом, повышают риск выкидышей и нарушений развития плода. Кроме того, есть данные, что использование ВРТ само способно повышать уровень ОС в сперматозоидах [4, 24].

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показывают, что антиоксидантная терапия защищает сперматозоиды от оксидативных повреждений и приводит к повышению частоты наступления беременностей [22, 31, 32, 37]. Следовательно, разумно было бы использовать приём АО во всех случаях мужского бесплодия, связанного с ОС. В настоящее время на западе треть мужчин в бесплодных браках проходят такое лечение [22], что демонстрирует готовность пациентов принимать АО в дополнение к традиционным лечебным процедурам.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Антонов М.П., Жигулина В.В. Влияние биохимических изменений липидов сперматозоидов и спермоплазмы на фертильность эякулята // Верхневолжский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 47–50.
Antonov MP, Zhigulina VV. (2012). Influence of biochemical changes in sperm and seminal plasma lipids on the ejaculate fertility [Vliyaniye biokhimicheskikh izmeneniy lipidov spermatozoidov i spermoplazmy na fertil'nost' eyakulyata]. Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal, (3), 47-50.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 1. – С. 4–11.
Apolikhin OI, Sivkov AV, Moskaeva NG, Solntseva TV, Komarova VA. (2010). Analysis uronephrological morbidity in the Russian Federation according to official statistics [Analiz uronefrologicheskoy zabolevaemosti v Rossiyskoy Federatsii po dannym ofitsial'noy statistiki]. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya, (1), 4-11.
3. Бельская Л.В., Колесникова Л.И., Шолохов Л.Ф., Сутурина Л.В., Долгих М.И., Власов Б.Я. Особенности состояния системы перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты у больных с патоспермией в сочетании с сахарным диабетом I типа // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – № 1. – С. 95–98.
Belenkaya LV, Kolesnikova LI, Sholokhov LF, Suturina LV, Dolgikh MI, Vlasov BY. (2010). Particularities of lipid peroxidation – antioxidant system in patients with sperm pathology in combination with with type I diabetes

[Osobennosti sostoyaniya sistemy perekisnogo okisleniya lipidov i antiokislitel'noy zashchity u bol'nykh s patospermiey v sochetanii s sakharnym diabetom I tipa]. *Byulleten' SO RAMN*, (1), 95-98.

4. Божедомов В.А., Николаева М.А., Ушакова И.В., Мингболатов А.Ш., Александрова Л.М., Липатова Н.А., Голубева Е.Л., Теодорович О.В., Сухих Г.Т. Роль процессов свободно-радикального окисления в патогенезе мужского иммунного бесплодия // *Андрология и генитальная хирургия*. – 2010. – № 4. – С. 62–66.

Bozhedomov VA, Nikolaeva MA, Ushakova IV, Mingbolatov AS, Aleksandrova LM, Lipatova NA, Golubeva EL, Teodorovich OV, Sukhikh GT. (2010). Role of lipid peroxidation processes in the pathogenesis of immune male infertility [Rol' protsessov svobodno-radikal'nogo okisleniya v patogeneze muzhskogo immunno besplodiya]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*, (4), 62-66.

5. Булыгин К.В. Характеристика оксидантно-антиоксидантной системы эякулята самцов крыс при действии полихлорированных бифенилов // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2009. – № 6. – С. 63–67.

Bulygin KV. (2009). Characteristics of oxidant-antioxidant system of male rats' ejaculate under the influence of polychlorinated biphenyls [Kharakteristika oksidantno-antioksidantnoy sistemy eyakulyata samtsov krysv pri deystvii polikhlorirovannykh bifenilov]. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana*, (6), 63-67.

6. Волкова Н.П., Ланкин В.З. Изменение активности антиокислительных ферментов в процессе сперматогенеза // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1984. – № 11. – С. 546–548.

Volkova NP, Lankin VZ. (1984). Changes in the activity of antioxidant enzymes in spermatogenesis [Izmenenie aktivnosti antiokislitel'nykh fermentov v protsesse spermatogeneza]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, (11), 546-548.

7. Галимов Ш.Н. Репродуктивное здоровье и окружающая среда: новые подходы и технологии // *Матер. 3-го Российского научного форума «Мужское здоровье и долголетие»* (16–18 февр. 2005 г., Москва). – М., 2005. – С. 47–48.

Galimov SN. (2005). Reproductive health and the environment: new approaches and technologies [Reproduktivnoe zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: novye podkhody i tekhnologii]. *Materialy 3-go Rossiyskogo nauchnogo foruma «Muzhskoe zdorov'e i dolgoletie»* (16–18 fevralya 2005, Moskva). Moskva, 47-48.

8. Галимова Э.Ф., Фархутдинов Р.Р., Галимов Ш.М., Гизатуллин Т.Р. Влияние экстремальных факторов на мужскую репродуктивную систему // *Проблемы репродукции*. – 2010. – № 4. – С. 60–65.

Galimova EF, Farkhutdinov RR, Galimov SM, Gizatullin TR. (2010). Influence of extreme factors on male reproductive system [Vliyaniye ekstremal'nykh faktorov na muzhskuyu reproduktivnuyu sistemu]. *Problemy reproduksii*, (4), 60-65.

9. Громенко Д.С., Фархутдинов Р.Р., Галимов Ш.Н. Генерация активных форм кислорода сперматозоидами в патогенезе мужского бесплодия // *Эфферентная терапия*. – 2006. – № 1. – С. 28–32.

Gromenko DS, Farkhutdinov RR, Galimov SN. (2006). Production of reactive oxygen species by sperm in the pathogenesis of male infertility [Generatsiya aktivnykh form kisloroda spermatozoidami v patogeneze muzhskogo besplodiya]. *Efferentnaya terapiya*, (1), 28-32.

10. Жабин С.Г., Артифексов С.Б., Нагайцев В.М. Современные представления о созревании сперматозоидов в придатке яичка // *Проблемы репродукции*. – 2010. – № 2. – С. 66–73.

Zhabin SG, Artifeksov SB, Nagaytsev VM. (2010). Modern views on the sperm maturation in epididymis [Sovremennye predstavleniya o sozrevanii spermatozoidov v pridatke yaichka]. *Problemy reproduksii*, (2), 66-73.

11. Камбачокова З.А. Состояние процессов перекисного окисления и антиоксидантной защиты у больных рецидивирующим генитальным герпесом // *Журнал инфектологии*. – 2011. – № 2. – С. 12–14.

Kambachokova ZA. (2011). Lipid peroxidation and antioxidant defense in patients with recurrent genital herpes [Sostoyaniye protsessov perekisnogo okisleniya i antioksidantnoy zashchity u bol'nykh retsidiviruyushchim genital'nym herpesom]. *Zhurnal infektologii*, (2), 12-14.

12. Кошмелев А.А., Хышиктеуев Б.С., Терешков П.П. Некоторые параметры перекисного статуса спермоплазмы у мужчин с нарушением фертильности // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2012. – № 1. – С. 46–50.

Koshmelev AA, Khyshiktuev BS, Tereshkov PP. (2012). Some parameters of peroxidation status of seminal plasma in men with impaired fertility [Nekotorye parametry perekisnogo statusa spermoplazmy u muzhchin s narusheniem fertilit'nosti]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*, (1), 46-50.

13. Луцкий Д.Л., Махмудов Р.М., Луцкая А.М. Исследование эякулята и его компонентов в диагностике воспалительных заболеваний мужской репродуктивной системы: ферменты, простатосомы // *Проблемы репродукции*. – 2011. – № 3. – С. 82–84.

Lutskiy DL, Makhmudov RM, Lutskaya AM. (2011). Analysis of ejaculate and its components in the diagnostics of inflammatory diseases of male reproductive system: prostatosome enzymes [Issledovanie eyakulyata i ego komponentov v diagnostike vospalitel'nykh zabolevaniy muzhskoy reproduktivnoy sistemy: fermenty, prostatosomy]. *Problemy reproduksii*, (3), 82-84.

14. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.

Menshikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, Bondar IA, Trufakin VA. (2008). Oxidative stress. Pathological conditions and diseases [Okislitel'nyy stress. Patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya]. Novosibirsk, 284 p.

15. Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н., О-жи-хо Е.А. Влияние антиспермальных антител на интенсивность свободнорадикального окисления и антиоксидантную активность спермальной плазмы мужчин при нарушении репродуктивной функции // *Проблемы репродукции*. – 2010. – № 2. – С. 60–62.

Nazarov SB, Kuzmenko GN, O-zhi-kho EA. (2010). Effect of sperm-reacting antibodies on the intensity of free-radical oxidation and antioxidant activity of seminal plasma in men with reproductive disorders [Vliyaniye anti-

spermal'nykh antitel na intensivnost' svobodnoradikal'no-go okisleniya i antioksidantnuyu aktivnost' spermal'noy plazmy muzhchin pri narushenii reproduktivnoy funktsii]. *Problemy reproduksii*, (2), 60-62.

16. Неймарк А.И., Алиев Р.Т., Ноздрачев Н.А. Влияние ферментов антиоксидантной системы на показатели эякулята // Современные вопросы урологии, андрологии, репродуктивной медицины: Матер. межрегион. конф. – Новосибирск, 2008. – С. 473-475.

Neymark AI, Aliev RT, Nozdrachev NA. (2008). Effect of antioxidant defense enzymes on the ejaculate indices [Vliyanie fermentov antioksidantnoy sistemy na pokazateli eyakulyata]. *Sovremennye voprosy urologii, andrologii, reproduktivnoy meditsiny: Materialy mezhregional'noy konferentsii*. Novosibirsk, 473-475.

17. Торопцева М.В., Липатова Н.А., Божедомов В.А. Роль оксидативного стресса в патогенезе мужского бесплодия // Матер. XIX междунар. конф. Российской ассоциации репродукции человека. – Иркутск, 2009. – С. 86-87.

Toroptseva MV, Lipatova NA, Bozhedomov VA. (2009). Role of oxidative stress in the pathogenesis of male infertility [Rol' oksidativnogo stressa v patogeneze muzhskogo besplodiya]. *Materialy XIX mezhdunarodnoy konferentsii Rossiyskoy assotsiatsii reproduksii cheloveka*. Irkutsk, 86-87.

18. Хлякина О.В. Комплексный подход к проблеме мужской infertility в условиях промышленного региона // Вестник восстановительной медицины. – 2010. – № 6. – С. 73-74.

Khlyakina OV. (2010). Complex approach to the problem of male infertility in industrial region [Kompleksnyy podkhod k probleme muzhskoy infertil'nosti v usloviyakh promyshlennogo regiona]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*, (6), 73-74.

19. Хышиктеуев Б.С., Кошмелев А.А. Особенности изменений фосфолипидного состава семенной жидкости у мужчин с нарушением фертильности // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 7. – С. 27-30.

Khyshiktuev BS, Koshmelev AA. (2010). Particularities of changes in phospholipid composition of semen in men with fertility disorders [Osobennosti izmeneniy fosfolipidnogo sostava semennoy zhidkosti u muzhchin s narusheniem fertil'nosti]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, (7), 27-30.

20. Abasalt HC, Gholamali JS, Maryam GC. (2013). Lipid peroxidation and large-scale deletions of mitochondrial DNA in asthenoteratozoospermic patients. *Ind. J. Biochem. Biophys.*, 50 (6), 492-499.

21. Agarwal A, Prabakaran S, Allamaneni SS. (2006). Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: a meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online*, (12), 630-633.

22. Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, Said TM. (2004). Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reprod. Biomed. Online*, (8), 616-627.

23. Aitken RJ, Nixon B, Lin M, Koppers AJ, Lee YH, Baker MA. (2007). Proteomic changes in mammalian spermatozoa during epididymal maturation. *Assia J. Androlog.*, 9 (4), 16-18.

24. Aktan G, Doğru-Abbasoğlu S, Küçükgergin C, Kadioğlu A, Özdemirler-Erata G, Koçak-Toker N. (2013). Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk? *Fertility and Sterility*, 99 (5), 1211-1215.

25. Benedetti S, Tagliamonte MC, Catalani S, Primiterra M, Canestrari F, De Stefani S, Palini S, Bulletti C. (2012). Differences in blood and semen oxidative status in fertile and infertile men, and their relationship with sperm quality. *Reprod. Biomed. Online*, 25 (3), 300-306.

26. Bhattacharya SM, Ghosh M, Nandi N. (2014). Diabetes mellitus and abnormalities in semen analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 40 (1), 167-171.

27. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. (1992). Review evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*, 305, 609-613.

28. De Jong AM, Menkveld R, Lens JW, Nienhuis SE, Rhemrev JP. (2014). Effect of alcohol intake and cigarette smoking on sperm parameters and pregnancy. *Andrologia*, 6 (2), 112-117.

29. Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR, Slotter E, Block G, Wyrobek AJ. (2005). Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Human Reproduction*, (20), 1006-1012.

30. Fenster L, Katz DF, Wyrobek AJ, Pieper C, Rempel DM, Oman D, Swan SH. (1997). Effects of psychological stress on human semen quality. *J. Andrology*, (18), 194-202.

31. Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ, Rempel DM, Ames BN. (2008). Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutation Research*, (351), 199-203.

32. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. (2005). Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J. Andrology*, (26), 349-353.

33. Gvozdzakova A, Kucharska J, Lipkova J, Bartolcicova B, Dubravicky J, Vorakova I, Cernakova M. (2013). Importance of the assessment of coenzyme Q10, alpha-tocopherol and oxidative stress for the diagnosis and therapy of infertility in men. *Bratislava Medical Journal*, 114 (11), 607-609.

34. Henkel R, Ludwig M, Schuppe HC, Diemer T, Schill WB, Weidner W. (2006). Chronic pelvic pain syndrome/chronic prostatitis affect the acrosome reaction in human spermatozoa. *World J. Urol.*, (24), 39-44.

35. Jedrzejczak P, Fraczek M, Szumala-Kako A. (2005). Consequences of semen inflammation and lipid peroxidation on fertilization capacity of spermatozoa in vitro conditions. *Int. J. Androl.*, (28), 275-283.

36. Kapranos N, Petrakou E, Anastasiadou C, Kotronias D. (2003). Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein – Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. *Fertility and Sterility*, (79), 1566-1570.

37. Kessopoulou E, Russel JM, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Cooke ID, Barratt CL. (1995). A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertility and Sterility*, (64), 825-831.

38. La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, Tumino D, Morgia G, Favill V, Cimino S, Calogero AE. (2013). Markers

of semen inflammation: supplementary semen analysis? *J. Reprod. Immunol.*, 100 (1), 2-10.

39. Motrich RD, Maccioni M, Molina R, Tissera A, Olmedo J, Riera CM, Rivero VE. (2005). Reduced semen quality in chronic prostatitis patients that have cellular autoimmune response to prostate antigens. *Human Reproduction*, (20), 2567-2572.

40. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, Himmelfarb J. (2004). Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 65, 1009-1016.

41. Ollero M, Powers RD, Alvarez JG. (2000). Variation in docosahexaenoic acid content in subsets of human spermatozoa at different stages of maturation: implications for sperm lipoperoxidative damage. *Mol. Reprod. Devel.*, 55, 326-334.

42. Pahune PP, Choudhari AR, Muley PA. (2013). The total antioxidant power of semen and its correlation with the fertility potential of human male subjects. *J. Clin. Diagn. Res.*, 7 (6), 991-995.

43. Potts JM, Pasqualotto FF. (2003). Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Andrologia*, (35), 304-308.

44. Potts JM, Sharma R, Pasqualotto F. (2000). Association of ureaplasma urealyticum with abnormal reactive

oxygen species levels and absence of leukocytospermia. *J. Urol.*, 163, 1775-1778.

45. Rusz A, Pilatz A, Wagenlehner F, Linn T, Diemer T, Schuppe H., Lohmeyer J, Hossain H, Weidner W. (2012). Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. *World J. Urol.*, 30 (1), 23-30.

46. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Nelson DR, Thomas AJ. (2002). Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertility and Sterility*, (78), 491-499.

47. Segnini A, Camejo MI, Proverbio F. (2003). Chlamydia trachomatis and sperm lipid peroxidation in infertile men. *Asia J. Andrology*, (5), 47-49.

48. Smith GR, Kaune GH, Parodi CD, Madariaga AM, Morales DI, Rios SR, Castro GA. (2007). Extent of sperm DNA damage in spermatozoa from men examined for infertility. Relationship with oxidative stress. *Revista Medica de Chile*, 135, 279-286.

49. Vernet P, Aitken RJ, Drevet JR. (2004). Antioxidant strategies in the epididymis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 216, 31-39.

50. Zalata AA, Ahmed AH, Allamaneni SS, Comhaire FH, Agarwal A. (2004). Relationship between acrosin activity of human spermatozoa and oxidative stress. *Asia J. Andrology*, (6), 313-318.

Информация об авторах Information about authors

Кириленко Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, ассистент курса урологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (663003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел. (3952) 63-85-98; e-mail: Kirilenka2005@yandex.ru)

Kirilenko Elena Anatolyevna – Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Course of Urology of Irkutsk State Medical University (663003, Irkutsk, ul. Krasnogo Vosstaniya, 1; tel. (3952) 63-85-98; e-mail: Kirilenka2005@yandex.ru)

Онопко Виктор Фёдорович – доктор медицинских наук, заведующий курсом урологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: urology@irk.ru)

Onopko Viktor Fyodorovich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Course of Urology of Irkutsk State Medical University (e-mail: urology@irk.ru)