

Н.А. Курашова

**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И КАЧЕСТВО СПЕРМЫ  
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ У МУЖЧИН  
С УЧЕТОМ РЕГИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)**

*В статье обобщены и проанализированы данные литературы, касающиеся значительного ухудшения за последние десятилетия основных показателей репродуктивной функции мужчин различных этнических групп. Эти изменения выражаются не только в ухудшении функции сперматогенеза, но и в возникновении оксидативного стресса в крови и семенной жидкости мужчин репродуктивного возраста. Анализ отечественной и зарубежной литературы последних лет свидетельствует о том, что окислительный стресс сопровождает и/или является одним из патогенетических звеньев в развитии многих видов репродуктивной патологии мужчин различных этнических групп. На состояние здоровья мужского населения оказывают влияние факторы, связанные с образом жизни, состоянием окружающей среды, генотипом популяции. Частота и клинические проявления патологии мужской репродуктивной системы зависят от комбинаторности воздействия средовых влияний, проявляющихся чаще всего во взаимосоусиливающемся эффекте. Сочетание нескольких, даже слабых, но однонаправленно действующих факторов делает риск развития мужской репродуктивной патологии очень высокой.*

**Ключевые слова:** мужчины, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, этнические особенности, сперма

**OXIDIZING STRESS AND SPERM QUALITY IN DIFFERENT REPRODUCTIVE DISORDERS  
IN MEN ADJUSTED TO REGIONAL SPECIFIC  
(LITERATURE REVIEW)**

N.A. Kurashova

**Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk**

*We analyzed and summarized research data concerning considerable deterioration of reproductive function in men from different ethnic groups during the last decades. These changes are expressed not only in deterioration of spermatogenesis, but also in appearance of an oxidative stress signs in blood serum and ejaculate in men of reproductive age. The analysis of domestic and foreign publications indicates that oxidative stress is accompanying and/or plays one of pathogenic role in development of many types of reproductive disorders in men of various ethnic groups. The state of health of the male population affected by factors related to lifestyle, environment, population genotype. Frequency and clinical manifestations of pathology of the male reproductive system depend on the combinatorial impact of the environment influences exerted more often during the growing effect. A combination of several, even the weakest, but unidirectionally influencing factors, makes the risk of the development of the male reproductive pathology very high.*

**Key words:** men, lipid peroxidation, antioxidant protection, ethnic peculiarities, sperm

Сохранение репродуктивного здоровья населения является важным фактором демографической политики государства. Характерной чертой демографической ситуации в России в последние 15 лет является систематическая убыль абсолютной численности населения, которая происходит вследствие сокращения его воспроизводства, когда последующее поколение меньше предыдущего [3]. На сегодняшний день от 14 до 20 % супружеских пар репродуктивного возраста страдают бесплодием. На долю мужского бесплодия относят около 40 % бесплодных браков.

Здоровье человека формируется в результате сложного взаимодействия наследственно-конституциональных особенностей организма с природой и обществом, при этом имеет место географическая и этническая вариабельность нормы и патологии. На современном этапе все больший интерес приобретает исследование проблемы «этнос» и «здоровье», «этнос» и «болезнь». Изучение адаптационно-компенсаторных механизмов в различных экологических и природно-климатических условиях в аспекте

этнических особенностей является приоритетным медико-биологическим научным направлением в ближайшее столетие [1, 2, 4]. С одной стороны эта актуальность связана с раскрытием основных особенностей функционирования систем организма в норме и при патологических состояниях, а с другой – решением ряда важнейших медико-биологических задач в аспекте долгосрочного прогнозирования здоровья человеческой популяции. Исследование феномена адаптации не может основываться только на традиционных клинко-физиологических представлениях, а требует новых методологических подходов. Не только процессы адаптации являются особым объектом медицинских и психофизиологических исследований, но и сам феномен адаптации следует считать новым важнейшим методом в изучении фундаментальных свойств жизни [12].

В контексте указанного, не вызывает сомнений, что факторы оказывающие влияние на состояние здоровья мужского населения, могут быть связаны с образом жизни, состоянием окружающей среды,

генотипом популяции. Многие авторы справедливо отмечают, что для корректных выводов необходимо учитывать этническую принадлежность обследуемых, климато-географические особенности местности проживания, особенности контингента обследуемых (доноры, пациенты клиник), длительность воздержания перед исследованием, колебания показателей эякулята, связанные с биоритмами, а также культурные факторы, например образ жизни, уровень социального стресса, которые определяют региональную изменчивость репродуктивных параметров [11, 21].

В работах E. Carlsen и соавт. [29, 30, 31] проанализированы данные спермограмм 61 лаборатории из разных стран мира и установлено снижение количества сперматозоидов со 100 млн до 50 млн/мл эякулята [8]. В дальнейшем рядом авторов, не согласившихся с выводами E. Carlsen и соавт., был проведен реанализ данных, которые отметили существенную географическую разницу как в Европе, так и в США, при этом у мужчин Финляндии количество сперматозоидов было значительно выше по сравнению с мужчинами других стран, в том числе и соседних скандинавских. В других регионах мира была зарегистрирована общая закономерность: уменьшение продукции сперматозоидов, особенно у мужчин, родившихся в последние годы [8]. Результаты проведенных отечественных исследований свидетельствуют, что тенденции изменения показателей эякулята отражают общий процесс снижения репродуктивной функции мужчин. Можно предположить, что на различных территориях РФ имеется фактор (либо комплекс факторов), который воздействует на мужское население, изменяя количественные и качественные показатели сперматогенеза [6, 27, 28, 29, 31, 37].

Нарушение гаметогенеза у мужчин, состоящих в бесплодном браке, несмотря на многообразие этиологических факторов, является одним из ключевых звеньев в патогенезе ограниченного числа типовых патологических процессов, которые клинически могут проявляться в виде различных заболеваний, что затрудняет выбор патогенетически обоснованной терапии и является причиной необоснованной полипрагмазии [24]. Примерно у 25 % бесплодных мужчин причину патологии не находят. Во многом это объясняется недостаточной эффективностью стандартных методов исследования мужской половой сферы.

В последние годы особое внимание уделяется влиянию свободнорадикального окисления (СРО) на мужскую половую функцию. С одной стороны избыток свободных радикалов и вызванный ими окислительный стресс может отрицательно влиять на сперматогенез, а с другой – нормальное функционирование сперматозоидов требует присутствия физиологических количеств активных форм кислорода (АФК) [25, 26]. В норме сперматозоиды защищены от окислительного стресса ферментами антиоксидантной системы, регулирующей концентрацию АФК. АФК в избыточном количестве могут инициировать нарушения в сперматозоидах путем индукции оксидативного повреждения клеточных липидов, протеинов и ДНК, что является одним из

механизмов патогенеза мужского бесплодия [33, 35]. Наблюдается корреляция между генерацией АФК и антиоксидантной активностью сперматозоидов и сочетанием нарушения данных показателей с мужским бесплодием [38].

Сперматозоиды были первым типом клеток, в которых было описано образование свободных радикалов [36]. В 1979 г. R. Jones и соавторы описали патологические явления, лежащие в основе способности свободных радикалов снижать подвижность сперматозоидов [34]. Но, несмотря на то, что исследования в данной области активно продолжаются, очень много вопросов, касающихся оксидативного стресса сперматозоидов, остаются неосвещенными.

В связи с вышеизложенным, изучение особенностей процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мужчин различных этнических групп при наличии репродуктивной патологии в настоящее время остается актуальным.

Многочисленными эпидемиологическими исследованиями установлены региональные различия в параметрах эякулята [20, 21]. Авторами установлено, что мужчины якутской и славянской этнической принадлежности практически не отличаются по целому ряду репродуктивных и сперматогенных параметров. Обнаружены достоверные отличия в росте – славяне выше, чем якуты, и в объеме эякулята, который выше у славянского этноса по сравнению с якутами. Причину обнаруженных другими исследователями региональных различий в фертильности спермы и уровне репродуктивных гормонов авторы объясняют не генетическими различиями, а воздействием факторов окружающей среды.

По данным некоторых авторов, у мужчин репродуктивного возраста, проживающих в экологически неблагоприятных районах (Самарская область, г. Чапаевск), ухудшается качество спермы, в первую очередь морфологический индекс с характерной редукцией акросомальной области головки сперматозоидов. Ряд экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о высокой чувствительности процесса сперматогенеза к воздействию полихлорированных ароматических углеводородов, в частности диоксинов [9]. Авторы предполагают, что нарушения акросомальной области являются общедоступным биологическим маркером повреждающего действия полихлорированных углеводородов на процесс сперматогенеза.

В литературе последнего десятилетия появляются данные, что важным патогенетическим звеном при развитии мужской инфертильности (независимо от этиологии) является наличие окислительного стресса [32, 38, 39]. В работе М.В. Быковой (2008) установлено, что у русских мужчин, проживающих в г. Красноярске и обратившихся в Центр репродуктивной медицины по причине подозрения на бесплодие, независимо от вида патоспермии по сравнению с нормозооспермией у мужчин происходит интенсификация процессов ПОЛ как в семенной плазме, так и в спермиях. Патоспермия сопровождается снижением активности большинства антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы, глутатион-

S-трансферазы) и содержания восстановленного глутатиона в спермиях и семенной плазме на фоне повышения активности супероксиддисмутазы. Буферная емкость антиоксидантной системы семенной плазмы превышает таковую у сперматозоидов. Для патоспермии характерна отрицательная корреляционная взаимосвязь интенсивности процессов ПОЛ с подвижностью спермиев и положительная – с количеством аномальных форм сперматозоидов. Таким образом, причины, вызывающие интенсификацию свободнорадикальных процессов, могут быть разными, но изменения на молекулярном уровне носят однотипный характер. Общим для всех видов патоспермии является усиление процессов липопероксидации, снижение буферной емкости АОС, нарушение мобилизации ее в ответ на повышение активности прооксидантной системы [7].

Одним из возможных факторов, отрицательно влияющих на параметры спермограммы, может являться ожирение. Существуют данные, свидетельствующие о том, что ожирение влияет почти на все параметры спермограммы. Ряд авторов показали, что у мужчин с избыточной массой тела снижены концентрация, подвижность и количество морфологически нормальных форм сперматозоидов. Также ожирение, избыточная масса тела играют главную неблагоприятную роль в формировании метаболического синдрома, который, в свою очередь приводит к возникновению сахарного диабета 2-го типа, мочекаменной болезни, развитию артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, повышению уровня холестерина, триглицеридов в крови. Опубликованы данные свидетельствующие о неблагоприятном про- и антиоксидантном статусе мужчин с патоспермией, как русской, так и бурятской популяций. Обнаруженные различия свидетельствуют о разной степени активности метаболических процессов у нефертильных мужчин разных этнических групп [15, 18].

Этнические особенности нарушений репродуктивной функции мужчин в Республике Бурятия были исследованы Б.Г. Дашиевым [10]. Автор установил, что общим механизмом патогенеза патозооспермии у русских и бурят является развитие оксидативного стресса с накоплением ТБК-активных продуктов пероксидации липидов на фоне снижения активности преимущественно ферментативного звена антиоксидантной системы. К универсальным компенсаторно-приспособительным реакциям относятся: активация ФСГ-продуцирующей функции гипофиза, повышение свободных фракций тестостерона и тироксина. Основными закономерностями, отличающими механизмы нарушений репродуктивной функции у русских мужчин с патозооспермией, являются: активация пролактинергической функции гипофиза со снижением уровня ЛГ и дефицитом общего тестостерона и надпочечниковых андрогенов, а также недостаточность токоферола. У бурят с патозооспермией изменения состояния эндокринной системы имеют компенсаторно-приспособительный характер и проявляются активацией стероидпродуцирующей функции надпочечников с одновременным повышением общей

антиоксидантной активности крови. Наиболее информативными интегральными показателями, описывающими состояние нейроэндокринной регуляции, процессов пероксидации липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты у бурят с патозооспермией являются уровни восстановленного глутатиона, субстратов ПОЛ с ненасыщенными двойными связями и супероксиддисмутазы, у русских – общий тестостерон, ДГЭА, ТТГ и 17-ОН-прогестерон [10]. Также рядом авторов выявлены изменения в системе ПОЛ-АОЗ (перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита) у мужчин с бесплодием и ожирением русской и бурятской популяции, которые свидетельствуют о нарушении баланса между уровнем свободных радикалов и активностью антиоксидантной системы [14].

Как известно, основным субстратом для свободных радикалов являются фосфолипиды, качественный состав и структурная организация которых будут во многом определять интенсивность процессов липопероксидации. Благодаря своим уникальным свойствам фосфолипиды имеют возможность, как непосредственно влиять на половые клетки, так и опосредованно повышать детородную функцию [19, 23].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неспецифические биохимические процессы, протекающие в различных компартментах клетки и определяющие адаптивный потенциал организма, при действии эндогенных и экзогенных факторов, имеют существенное значение в патогенезе и развитии многочисленных заболеваний репродуктивной системы [13, 16, 17, 22]. Окислительный стресс развивается в тех ситуациях, когда выработка потенциально повреждающих факторов – активных форм кислорода (АФК) – превосходит возможности естественной антиоксидантной защиты организма, приводя к повреждению клеток. Многие вредные факторы (профессиональные, природные и бытовые) по отдельности оказывают повреждающее влияние на сперматогенез лишь при достаточно высокой интенсивности воздействия, однако в сочетаниях и при длительной экспозиции они могут вызывать выраженные нарушения [5]. Частота и клинические проявления патологии мужской репродуктивной системы зависят от комбинаторности воздействия средовых влияний, проявляющихся чаще всего во взаимосоусиливающемся эффекте. Сочетание нескольких, даже слабых, но однонаправленных действующих факторов или токсических поллютантов делает риск развития мужской репродуктивной патологии беспрецедентно высокой. Большинство исследователей считают необходимым учитывать также этнические и расовые факторы при оценке эпидемиологии, причин, клинических характеристик течения и исходов многих заболеваний [10, 11, 17].

Для разработки эффективных методов защиты от действия факторов, угнетающих сперматогенную функцию человека, очевидно, требуется значительно более детальное понимание механизмов их повреждающего эффекта при изолированном и сочетанном воздействиях. Поскольку серьезное внимание специ-

алистов-медиков и широкой общественности к проблеме снижения сперматогенной функции мужчин было привлечено лишь в течение последних 10 лет, все вышеизложенное может указывать на значительные компенсаторные резервы репродуктивной системы, благодаря которым ее нарушения проявляются только при достаточно мощных кумулятивных воздействиях. Исследование состояния реакций перекисного окисления липидов и систем регуляции их активности позволит подойти к пониманию патогенетических особенностей окислительного гомеостаза при различных нарушениях репродуктивной функции у мужчин различной этнической принадлежности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Проблемы адаптации и учение о здоровье. – М.: Изд-во РУДН, 2006. – 284 с.
2. Агаджанян Н.А., Барабаш Н.А. Нормальная физиология // Учебник для лечебных и педиатрических факультетов мед. вузов. – М.: Медицина, 2010. – 606 с.
3. Акопян А.Н. Функция репродуктивной системы и гормональная контрацепция у женщин с аутоиммунным тиреоидитом // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 5. – С. 8–14.
4. Бодиенкова Г.М., Колесникова Л.И., Тимофеева С.С. Иммунореактивность населения и качество окружающей среды Прибайкалья. – Иркутск, 2006. – 222 с.
5. Божедомов В.А. Причины оксидативного стресса сперматозоидов // Проблемы репродукции. – 2008. – № 6. – С. 67–73.
6. Быков В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века (Обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2000. – № 1. – С. 6–13.
7. Быкова М.В. Нарушение редокс-баланса сперматозоидов и семенной плазмы мужчин при патоспермии: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Красноярск, 2008. – 24 с.
8. Гончаров Н.П. Эндокринные дисраптеры и репродуктивное здоровье // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48. – № 4. – С. 35–39.
9. Гончаров Н.П., Кацян Г.В., Нижник А.Н. и др. Репродуктивная функция у подростков и мужчин, проживающих в загрязненном диоксинами районе Самарской области // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 26–29.
10. Дашиев Б.Г. Некоторые закономерности и механизмы нарушений репродуктивной функции у мужчин различных этнических групп в Республике Бурятия: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Иркутск, 2011. – 26 с.
11. Дедов И.И., Колесникова Л.И., Бардымова Т.П. и др. Этнические особенности сахарного диабета у народов Прибайкалья // Бюлл. СО РАМН. – 2008. – № 1. – С. 16–20.
12. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. – Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1980. – 191 с.
13. Колесников С.И., Иванов В.В., Семенюк В.В., Колесникова Л.И. и др. Беременность и токсиканты. – Новосибирск, 1986. – 159 с.
14. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А. и др. Особенности окислительного стресса у мужчин разных этнических групп с ожирением и бесплодием // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2011. – Т. 44, № 1. – С. 38–41.
15. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А. и др. Некоторые клинические и метаболические особенности при бесплодии у мужчин русской и бурятской популяций // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2011. – Т. 102, № 3. – С. 103–105.
16. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. – Новосибирск, 2011. – 116 с.
17. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А. Особенности состояния антиоксидантной системы у здоровых лиц основных этнических групп Прибайкалья // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81, № 3. – С. 46–51.
18. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А. и др. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у практически здоровых мужчин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – Т. 3. – С. 134–137.
19. Кошмелев А.А. Патогенетическая роль изменений фосфолипидного статуса эякулята при нарушении фертильности у мужчин: автореф. ... канд. мед. наук. – Чита, 2012. – 23 с.
20. Никитин А.И. Исчезающий пол? // Морфология. – 2003. – Т. 124. – № 6. – С. 80–89.
21. Осадчук Л.В., Клещев М.А., Гуторова Н.В. и др. Гормональный профиль и качество спермы у мужчин Восточной Сибири // Вестник РАМН. – 2012. – № 3. – С. 50–55.
22. Сутурина Л.В., Колесникова Л.И. Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическими синдромами. – Новосибирск, 2001. – 134 с.
23. Хышиктуев Б.С., Кошмелев А.А. Фосфолипидный статус сперматозоидов при нарушении фертильности // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 5. – С. 72–74.
24. Шупегин В.В. Патогенетическое обоснование некоторых методов терапии мужской инфертильности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новгород, 2003. – 23 с.
25. Aitken J., Fisher H. Reactive oxygen species generation and human spermatozoa: the balance of benefit and risk // BioEssay. – 1994. – Vol. 16. – P. 259–267.
26. Aitken R.J. A free radical theory of male infertility // Reprod. Fétil. Dev. – 1994. – Vol. 6. – P. 19–23.
27. Auger J., Kunstmann J., Czyglik E., Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 281–285.
28. Bujan L., Mansat A., Pontonnier F., Mieuisset R. Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992 // Br. Med. J. – 1996. – Vol. 312. – P. 47–49.
29. Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkebaek N.E. Evidence for decreasing quality of semen

during past 50 years // *BMJ*. – 1992. – Vol. 305. – P. 609–613.

30. Carlsen E., Giwercman A., Skakkebaek N.E. Keiding N. Decreasing quality of semen // *Brit. Med. J.* – 1993. – N 306. – P. 461.

31. Carlsen E., Swan S.H., Petersen J.H., Skakkebaek N.E. Longitudinal changes in semen parameters in young Danish men from the Copenhagen area // *Human Reprod.* – 2005. – Vol. 20, N 4. – P. 942–949.

32. Gil-Guzman E., Ollero M., Lopez M.C. et al. Differential production of reactive oxygen species by subsets of human spermatozoa at different stages of maturation // *Hum. Reprod.* – 2001. – Vol. 16, N 9. – P. 1922–1930.

33. Griveau J.F., Le Lannou D. Reactive oxygen species and human spermatozoa // *Int. J. Androl.* – 1997. – Vol. 20. – P. 61–69.

34. Jones R., Mann T., Sherins R. Peroxidative breakdown of phospholipids in human spermatozoa, spemicial properties of fatty acid peroxides, and protective action of seminal plasma // *Fert. Steril.* – 1979. – Vol. 31. – P. 531–537.

35. Kemal Duru N., Morshedi M., Oehninger S. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa // *Fertil. Steril.* – 2000. – Vol. 74. – P. 1200–1207.

36. MacLeod The role of oxygen in the metabolism and motility of human spermatozoa // *Am. J. Physiol.* – 1943. – Vol. 138. – P. 512–518.

37. Paulsen C., Berman N., Wang C. Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform // *Fertil. Steril.* – 1996. – Vol. 65. – P. 1015–1020.

38. Sharma R.K., Pascualotto F.F., Nelson D.R. et al. The reactive oxygen species-total antioxidant capacity score is a new measure of oxidative stress to predict male infertility // *Hum. Reprod.* – 1999. – Vol. 14. – P. 2801–2807.

39. Sikka S.C. Relative impact of oxidative stress on male reproductive function // *Curr. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 8. – P. 851–862.

#### Сведения об авторах

**Курашова Надежда Александровна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел./факс: (3952) 20-76-36, 20-73-67; e-mail: nakurashova@yandex.ru)