

DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.1445

Л.И. Колесникова, С.И. Колесников, Н.А. Курашова, Т.А. Байрова

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

## Причины и факторы риска мужской инфертильности

*Сохранение репродуктивного здоровья населения — важный фактор демографической политики государства. По данным ряда авторов, от 14 до 30% супружеских пар репродуктивного возраста страдают бесплодием, при этом мужской фактор в таких браках выявляется более чем в 1/2 случаев. В последние годы отмечено значительное ухудшение состояния основных показателей репродуктивной функции мужчин. Увеличилось число андрологических заболеваний, морфологических нарушений мужской репродуктивной системы, практически вдвое снизилась продукция сперматозоидов у мужчин репродуктивного возраста. Причина, вероятно, скрывается за целым комплексом стрессогенных факторов, таких как медицинская неосведомленность, бесконтрольное и неадекватное применение лекарственных средств, метаболические нарушения, недостаток витаминов и микроэлементов, влияние промышленных поллютантов, а также рост числа аддиктивных нарушений (алкоголизм, курение и наркомания). Разные по своей этиологии и степени тяжести формы бесплодия, от незначительных изменений сперматогенеза до полной дисфункции гонад, также могут возникнуть из-за генетических нарушений. Отсутствие анализа взаимосвязи клинической и генетико-биохимической компоненты у мужчин с бесплодием не позволяет подойти к пониманию патогенетики бесплодия и оценке риска развития мужской инфертильности. Высокий уровень развития современной медицины не всегда гарантирует истинное установление причин мужского бесплодия. В статье проанализированы результаты обзора специализированной литературы по вопросам диагностики и этиопатогенеза инфертильности мужчин. Частота и клинические признаки патологии мужской репродуктивной системы зависят от комбинаторности воздействия средовых влияний, проявляющихся чаще всего во взаимоусиливающемся эффекте. Сочетание нескольких, даже слабых, но однонаправленно действующих факторов делает риск развития мужской репродуктивной патологии очень высоким. Критичность ситуации побуждает специалистов проводить дополнительные комплексные исследования репродуктивного потенциала мужского населения.*

**Ключевые слова:** мужчины, репродуктивное здоровье, репродуктивные нарушения.

*(Для цитирования:* Колесникова Л.И., Колесников С.И., Курашова Н.А., Байрова Т.А. Причины и факторы риска мужской инфертильности. *Вестник РАМН.* 2015; 70 (5): 579–584. Doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1445)

579

### Введение

В настоящее время проблемы здоровья населения страны, рождаемости и перспективы демографии — ключевые не только в России, но и за рубежом. Неблагоприятные демографические показатели с устойчивым отрицательным коэффициентом естественного прироста населения в последние десятилетия заставляют специалистов различного профиля (генетиков, морфологов, иммунологов, эндокринологов, гинекологов, урологов) обратиться к анализу фак-

торов, влияющих на рождаемость, среди которых важное место занимает бесплодие [1–3]. Согласно статистическим данным, частота бесплодных браков во многих странах мира колеблется от 8 до 29%. В Европе бесплодием страдает около 10% супружеских пар, в США — 15%, в Канаде — 17%, доля бесплодных браков в России варьирует от 8,2 до 19,6%. Приведенные показатели превышают критический уровень (15%) и представляют государственную проблему, имея много составляющих (социально-демографическую, медицинскую, экономическую и др.) [1–3]. До недавнего

L.I. Kolesnikova, S.I. Kolesnikov, N.A. Kurashova, T.A. Bairova

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

### Causes and Factors of Male Infertility

*The preservation of reproductive health of the population is an important factor of demographic policy of the state. According to some authors from 14 to 30% of couples of reproductive age suffer from infertility, male factor in such marriages is detected in more than half of the cases. As you know, in recent years there has been a significant deterioration in the main indicators of reproductive function of men. Increased the number of andrological diseases, morphological disorders of the male reproductive system, almost halved the production of sperm in men of reproductive age. The reason probably lies behind a whole range of stress factors, such as medical ignorance, uncontrolled and inappropriate use of medication, metabolic disturbances, lack of vitamins and minerals, the impact of industrial pollutants, as well as the growth of addictive disorders (alcoholism, smoking and drug addiction). The forms of infertility differ according to its etiology and severity from minor changes to complete spermatogenesis dysfunction of the gonads, and can also occur due to genetic disorders. The lack of analysis of the relationship between clinical and genetic-biochemical components in men with infertility makes it impossible to understand the pathogenesis of infertility and to assess the risks of male infertility. High level of current medicine does not always guarantee an identification of the cause of male infertility. The article analyzes data from the review of specialized literature on the diagnosis and etiopathogenesis of male infertility. Frequency and clinical signs of pathology of the male reproductive system depend on the combinatorial effects of environmental influences, manifested most often in mutually reinforcing effect. A combination of several, seemed to be imperceptible factors makes the risk of development of male reproductive pathology very high. This situation compels specialists to conduct comprehensive studies on the men reproductive potential.*

**Key words:** men, reproductive health, reproductive disorders.

*(For citation:* Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Kurashova N.A., Bairova T.A. Causes and Factors of Male Infertility. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015; 70 (5): 579–584. Doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1445)

времени причинами бесплодия в браке в основном считали женские репродуктивные нарушения (до 90%), однако более детальное изучение бездетных пар в последнее время показало, что в 40–60% случаев причиной отсутствия детей в семье является мужское бесплодие [3]. Возросло число андрологических расстройств, а также морфологических нарушений мужской репродуктивной системы, практически в 2 раза снизились количественные и качественные показатели сперматогенеза у мужчин репродуктивного возраста [4–6]. Истоки мужской инфертильности почти всегда лежат в детском возрасте, причем очень часто имеющуюся у мальчика патологию не диагностируют и, соответственно, не лечат, а к периоду вступления в репродуктивную фазу она оказывается столь запущенной, что практически не поддается коррекции [7, 8]. Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что оценка состояния репродуктивного здоровья мужчин является важной научной проблемой и имеет существенное значение не только для мониторинга репродуктивного здоровья населения в целом, но также для создания комплекса мероприятий, направленных на диагностику и коррекцию нарушений мужской репродуктивной системы.

Согласно резолюции Российского научного конгресса «Мужское здоровье», более чем у 33% соматически здоровых мужчин молодого и среднего возраста регистрируют снижение сексуальной активности [3]. Увеличение числа стрессогенных социальных факторов, аддиктивных нарушений (алкоголизм, наркомания, табакокурение), а также резкое ухудшение экологической обстановки служат причиной сложившейся ситуации. В одном из первых исследований качества спермы E. Carlsen и соавт. в 1992 г. указано на снижение показателей спермограммы у мужчин, проживающих в различных регионах мира, что выражается в снижении концентрации сперматозоидов в эякуляте, уменьшении доли подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов [9]. В данном исследовании были проанализированы данные с 1938 по 1990 гг. и установлено, что концентрация сперматозоидов за указанные годы снизилась со 113 до 66 млн/мл, объем эякулята уменьшился с 3,4 до 2,8 мл. В исследованиях 2008 г. было подтверждено снижение качества спермы в течение последних десятилетий [3, 9]. Доказаны географические и этнические различия в концентрации сперматозоидов у мужчин [9, 10]. Например, концентрация сперматозоидов в эякуляте у мужчин Финляндии выше, чем у жителей других регионов Европы [10]. Установлено, что концентрация сперматозоидов в эякуляте достоверно выше у мужчин Шотландии и Финляндии, чем у мужчин Японии [11]. Кроме этого, у японцев по сравнению с европейцами снижено общее число сперматозоидов, ниже процент подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов [11]. Концентрация сперматозоидов в эякуляте ниже у жителей Колумбии, чем у американцев [10], также более низкая концентрация показана у датчан по сравнению со шведами или финнами [12]. Известны существенные (более чем в 2 раза) различия в качестве спермы между жителями различных стран или различных областей одной страны, однако причины региональных различий остаются неустановленными. Так, к примеру, при сравнении показателей спермограмм у мужчин г. Архангельска и жителей других российских городов (Кемерово и Новосибирска) установили, что объем эякулята у жителей Архангельска значимо ниже, чем у мужчин из Кемерово, но не отличался от такового у мужчин из Новосибирска [3, 9]. Концентрация и доля подвижных сперматозоидов в эякуляте жителей Архангельска значимо выше, чем у жителей Новосибирска [13]. Концентрация и

доля подвижных сперматозоидов у жителей Архангельска достоверно ниже, чем у молодых мужчин, проживающих в Эстонии, Норвегии, Финляндии и Латвии, но не отличается от таковых у жителей Германии [13]. Существуют данные о том, что жители Новосибирска не отличаются от жителей Европы и США по таким показателям, как объем и доля морфологически нормальных сперматозоидов [14]. Таким образом, географические и национальные особенности качества спермы могут определять региональную изменчивость репродуктивных параметров и вносить существенный вклад в общий тренд снижения мужской фертильности.

### Генетические маркеры мужской инфертильности

Известно, что генетические факторы являются причиной различных форм мужской инфертильности в 30–50% случаев [15, 16]. Генетические нарушения могут обуславливать разные по причине возникновения и степени тяжести формы бесплодия: от незначительных изменений сперматогенеза до абсолютной дисфункции гонад. Процесс сперматогенеза находится под влиянием точно контролируемого каскада активации и деактивации определенных генов. Существует 3 основных генетических фактора мужского бесплодия: хромосомные aberrации (изменения генетического аппарата на уровне хромосом), мутации (на уровне одного или группы генов) и фрагментация ДНК. По данным некоторых авторов, у инфертильных мужчин хромосомные изменения выявляют в 5–15% случаев, из которых 3/4 приходится на аномалии половых хромосом X и Y, остальное — на аномалии неполовых хромосом [17]. Другие авторы оценивают частоту структурных хромосомных aberrаций в кариотипах различных выборок мужчин с бесплодием в пределах 1,6–4,2% [18]. Чаще всего хромосомные аномалии представлены синдромом Клайнфельтера (1,5 на 1000 новорожденных) и дисомией Y (1 на 1000 новорожденных). Хорошо известны хромосомные aberrации двух типов: сбалансированные и несбалансированные. Сбалансированные перестройки хромосом, такие как инверсии, транслокации, маркерные хромосомы, не приводят ни к потере, ни к добавлению генетического материала, а только лишь к его перемещению в пределах генома, поэтому чаще всего носители данных перестроек фенотипически нормальны и здоровы. Напротив, носительство несбалансированных перестроек (делетий и дупликаций) сопряжено с существенными отклонениями от нормы и отличается наличием замены дозовых соотношений генов. Помимо патологии кариотипа, одной из наиболее распространенных генетических причин мужской инфертильности являются микроделетии Y-хромосомы, присутствующие в локусе AZF (Azoospermia factor region). Изменения в данном локусе встречаются в 7–10% всех случаев секреторной азооспермии [15, 17, 18]. Наличие микроделетий Y-хромосомы в локусе AZF может приводить к изменению морфологических и фертильных свойств сперматозоидов от незначительного снижения сперматогенной активности (гипосперматогенез) до полной блокировки процесса сперматогенеза (синдром «только клетки Сертоли»). В настоящее время при помощи современных вспомогательных репродуктивных технологий мужчины-носители микроделетий Y-хромосомы могут иметь собственных детей, однако остается высоким риск наследования данной перестройки мальчиками, либо рождение детей с различными формами гермафродитизма.

AZF-локус — не единственная детерминанта сперматогенеза. Стерильность и блок сперматогенеза могут стать следствием изменений в гене *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) и привести к тяжелому наследственному заболеванию — муковисцидозу [19]. В результате мутаций в гене *CFTR* у мужчин диагностируется обструктивная азооспермия, в 25% случаев являющаяся следствием одно- или двустороннего врожденного отсутствия семявыносящих протоков. Еще одна важная причина мужского бесплодия — нарушение гормональной регуляции сперматогенеза. Здесь основная роль принадлежит мужским половым гормонам андрогенам, которые, взаимодействуя с андрогеновыми рецепторами (AR), обуславливают развитие мужских половых признаков и активируют сперматогенез. Хромосомные перестройки и точечные изменения в гене *AR* имеют следствием либо тестикулярную феминизацию, либо синдром Рейфенштейна и вносят значительный вклад (>40%) в мужское бесплодие. Функциональная активность андрогенового рецептора зависит от числа повторов CAG (цитозин—аденин—гуанин), коррелирующих с содержанием свободного тестостерона в сыворотке крови. Снижение чувствительности рецепторов обратно пропорционально числу CAG-повторов. Увеличение числа CAG-повторов повышает риск развития олиго- и азооспермии. Примером гена, который участвует в развитии мужской репродуктивной системы и половой дифференцировке, может послужить ген *SRY*. Изменения в нем сопровождаются обширным диапазоном фенотипических и клинических проявлений: от полной реверсии пола до недоразвития мужских гонад [20]. Например, у большинства пациентов с синдромом де ля Шапелля, характеризующегося изменением наружных половых органов и отсутствием сперматогенеза, кариотип имеет транслоцированный фрагмент Y-хромосомы, содержащий ген *SRY*. Данные ряда авторов свидетельствуют о том, что сравнительно недавно выявленная и интенсивно изучаемая в последнее десятилетие такая причина мужского бесплодия, как фрагментация ДНК, включает в себя наличие двух- и одноцепочечных разрывов ДНК, связанных с упаковкой патологического хроматина или дефицита протамина в процессе сперматогенеза [16, 17]. Под влиянием фрагментированных ДНК особенно страдают ранние этапы эмбрионального развития (формирование бластоцисты). Также от наличия поврежденных цепочек ДНК зависят частота наступления беременности и положительный репродуктивный исход [19, 20].

### Окислительный стресс и качество спермы

Отдельного внимания заслуживает проблема окислительного стресса сперматозоидов [21–23]. Известно, что результатом эмоционального или любого иного стресса в первую очередь является выброс в межклеточную среду эндогенных флогенов (инициаторов воспаления), в роли которых представлены белки теплового шока шапероны. Затем следует стимуляция фагоцитоза, активация НАДФН-оксидазы нейтрофилов и, в конечном итоге, образование активных форм кислорода (АФК) — озона, свободных радикалов, перекиси водорода [24, 25]. Благодаря наличию баланса между образованием АФК и действием антиоксидантов в сперматозоидах остается минимальное количество свободных радикалов, необходимых для регуляции капацитации, акросомальной реакции и слияния с ооцитом, регуляции биохимических окислительно-восстановительных реакций синтеза энергии. Нарушение равновесия между продукцией свободных радикалов и

ослаблением антиоксидантной защиты в различных отделах мужского репродуктивного тракта независимо от этиологического фактора является основным показателем окислительного стресса, который имеет положительную корреляцию со степенью мужской инфертильности. Патология мужских половых клеток, вызванная активными кислородными метаболитами, наблюдается в 30–80% случаев мужской инфертильности [25]. К снижению подвижности и оплодотворяющей способности сперматозоидов может приводить избыточная продукция АФК, вызывающая повреждение мембран. Гиперпродукция АФК также установлена при таких патологических состояниях, как воспаление половых придаточных желез, варикоцеле, урогенитальные инфекции, липоматоз мошонки, оказывающих как непосредственное, так и косвенное влияние на репродуктивную систему. То же можно утверждать в отношении психоэмоциональных стрессов, депрессий, сахарного диабета, метаболического синдрома, системного хронического воспаления, гормональных нарушений и других патологических состояний [23–25]. На ДНК хромосом АФК могут оказывать непосредственное повреждающее действие, а, кроме того, они способны инициировать апоптоз сперматозоидов, опосредованный эндонуклеазами, что в подавляющем большинстве случаев может являться причиной бесплодия. АФК — универсальные ограничители числа сперматозоидов и регуляторы качества эякулята с точки зрения эволюции [24]. Поскольку основным субстратом для свободнорадикального окисления служат фосфолипиды, интенсивность процессов липопероксидации будет напрямую зависеть от их состава и структурной организации, нарушение которых может приводить к снижению подвижности и качества сперматозоидов и, как следствие, к инфертильности [26]. Однако эссенциальные фосфолипиды имеют возможность оказывать влияние на половые клетки как непосредственно, так и опосредованно, повышая детородную функцию [26]. Оценка уровня генерации свободных радикалов кислорода в эякуляте представляется одним из важных методов, позволяющих дать характеристику фертильности спермы в условиях нормо- и патоспермии, а также при инфекциях половых органов [27]. Согласно современным представлениям, нарушение деятельности тиолзависимых ансамблей — центральная особенность окислительного стресса, неперемного спутника аномалий сперматогенеза [28]. Активность таких ферментов, как глутатионпероксидаза и глутатион-S-трансфераза, при бесплодии неустановленной природы, по данным некоторых авторов, значительно ниже, чем у фертильных мужчин, и не зависит от состояния спермограммы [30]. Глутатионпероксидазе принадлежит уникальное положение в половой системе млекопитающих, поскольку она имеет непосредственное отношение к обретению и поддержанию целостности сперматозоидов. В отличие от супероксиддисмутазы, которая является скорее про-окислителем, образуя из короткоживущего супероксида агрессивную и стабильную  $H_2O_2$ , и от каталазы, активной только лишь при высоких концентрациях субстрата, глутатионпероксидаза разрушает, помимо перекиси водорода, и другие органические перекиси даже при незначительном увеличении их концентрации, поддерживая клеточный гомеостаз [29–31]. Глутатионпероксидаза формирует первый ответ при окислительном стрессе и выполняет функцию скэвенджера при утечке АФК и развитии цепных неуправляемых процессов. Глутатион-S-трансфераза — важнейший полифункциональный белок эякулята, поскольку она не только осуществляет защиту от ксенобиотиков и АФК, но и, локализуясь на

поверхности сперматозоидов, играет роль триггера, запуская их взаимодействие с лигандами *zona pellucida* на этапе инициации акросомальной реакции. Именно поэтому определение содержания глутатион-S-трансферазы может быть использовано не только для проверки антиоксидантной активности лекарственных средств, но и для установления оплодотворяющей способности сперматозоидов [32, 33]. Известно также, что при хронических воспалительных заболеваниях предстательной железы происходит накопление АФК с активацией свободнорадикального окисления биополимеров и, как следствие, повреждением сперматозоидов и снижением их функциональной активности [25, 34, 35]. В эякуляте больных хроническим абактериальным простатитом установлено уменьшение числа живых сперматозоидов, активноподвижных сперматозоидов, а также увеличение численности разнообразных дефектных форм сперматозоидов. При этом концентрация конечных продуктов (малоновый диальдегид) у таких пациентов выше, чем в контрольной группе, а активность антиоксидантных ферментов, напротив, снижена. Предполагают, что усиление процессов перекисного окисления биополимеров на фоне сниженной антиоксидантной защиты в эякуляте является, по крайней мере, одной из причин изменений в спермограмме [34].

582

#### Медико-социальные причины мужского бесплодия

Негативный вклад в патогенез мужского бесплодия вносит ожирение [36, 37]. Хорошо известно, что жировая ткань является не только депо для хранения и накопления энергетических субстратов, но она активна как эндокринный орган и способна продуцировать ряд биологически активных субстанций [38]. Согласно данным японских ученых, мужчины с высоким индексом массы тела имеют меньшую возможность к зачатию ребенка, нежели мужчины с нормальным индексом массы тела, несмотря на возраст, показатели липидного спектра и уровень гликированного гемоглобина крови. Степень ожирения имеет положительную корреляцию с частотой повреждения ДНК хромосом сперматозоидов при оценке целостности хроматина [35]. Одновременно с этим ожирение обратно пропорционально коррелирует с объемом эякулята, индексом спермы и ее плодовитостью [38, 39].

Гистологическое поражение придатков яичек, которое способно привести к нарушениям транспорта сперматозоидов, а также урогенитальную нейропатию на фоне оксидативного стресса и дефицита оксида азота, ведущую к повреждению ядерной и митохондриальной ДНК сперматозоидов и их повышенной иммобилизации, отмечают у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа [40]. Также у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа зарегистрировано уменьшение оплодотворяющей способности и объема эякулята [40].

Большое число исследователей указывают на то, что ухудшение показателей сперматогенеза и увеличение частоты патологических состояний мужской репродуктивной системы связаны с влиянием антропогенного загрязнения внешней среды [14, 20, 41]. Существуют данные о том, что снижение концентрации сперматозоидов у мужчин имеет место главным образом в индустриальных странах Европы и Америки и не характерно для азиатских и африканских стран [42]. Также на это указывают результаты исследований сперматогенной функции у мужчин в

различных регионах [9, 10, 14]. У мужчин, проживающих и работающих в промышленных районах, установлены более выраженные нарушения показателей спермограмм в отличие от жителей сельскохозяйственных областей, у которых ухудшения показателей спермограмм отсутствовали или были выражены слабо. На протяжении десятилетий в результате интенсивной антропогенной активности индустриально развитых стран в окружающую среду попадают тысячи химических соединений, к которым организмы не были приспособлены в процессе эволюции, вследствие чего механизмы адаптации к ним (в т.ч. биохимические системы детоксикации и выведения из организма) в полной мере не сформировались. В организм человека химические поллютанты проникают с экологически загрязненной пищей и водой. При проведении исследований пищевых продуктов, грудного молока, эякулята, сыворотки крови, фолликулярной жидкости было идентифицировано множество токсикантов различной природы [20, 42]. При этом у мужчин-россиян содержание химических соединений превышало таковое у жителей стран Запада до 10 раз [42]. Особенно активное патогенное действие установлено для диоксинов и диоксиноподобных соединений, пестицидов, гербицидов, инсектицидов. Нарушение сперматогенеза (олигоспермия), снижение репродуктивной функции и бесплодие были выявлены у мужчин, работающих на производстве хлордана — эстрогеноподобного инсектицида [42]. Трихлорфенилэтанол, относящийся к классу хлорированных углеводородов, вызывает значимое снижение подвижности сперматозоидов и подавляет акросомную реакцию [42, 43]. В исследованиях многих авторов показано, что у мужчин, работающих на производстве свинца, намного чаще наблюдается астено-, олиго- и тератозооспермия и, соответственно, бесплодие [43]. В ряде экспериментальных исследований отмечено, что такие металлы, как кадмий, свинец, марганец, ртуть, нарушают дифференцировку сперматоцитов и сперматид, приводя к олиго-, астено- и тератозооспермии [43]. Проводя работу по изучению репродуктивной функции у мужчин, контактировавших с фтором, В.И. Токарь и соавт. установили, что гипогонадизм — первичное звено в цепи нарушений, возникающих при воздействии данного микроэлемента. Также к непосредственно оказывающим влияние на органы мужской половой системы веществам отнесен и фосфор [44]. Н. Kolstad и соавт. изучали показатель концентрации сперматозоидов у мужчин, работающих в цехах, где негативным фактором был стирол. Результаты работы показали, что спустя 6 мес работы на данном производстве средняя концентрация сперматозоидов у обследованного контингента снизилась с 63,5 до 46 млн/мл эякулята [45].

Среди других воздействий с установленным (и клинически, и экспериментально) повреждающим влиянием на сперматогенез (как и на весь организм человека) следует выделить курение, алкоголь и наркотики. Они, безусловно, оказывают неблагоприятное воздействие на репродуктивную систему мужчины. Однако вряд ли можно утверждать, что за последние 50 лет именно эти факторы внесли глобальный вклад в изменение характера средовых воздействий на организм человека.

#### Заключение

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы со всей очевидностью свидетельствует о том, что наблюдаемый в последние годы катастрофический рост ре-

продуктивных нарушений у мужчин является отражением общей коморбидной отягощенности мужской популяции. Несмотря на то, что в настоящее время разработаны методы всестороннего лабораторного обследования репродуктивной функции мужчин, они не всегда являются корректными при установлении истинных причин и факторов, влияющих на мужское бесплодие. Более детальное понимание механизмов повреждающего действия различных факторов, подавляющих сперматогенную функцию мужчин, сделает возможной разработку эффективных методов защиты при изолированном и сочетанном воздействии, а также определит приоритетность диагностических и профилактических мероприятий при бесплодном браке. Усовершенствование комплекса мероприятий

клинического и генетико-биохимического обследования мужчин с нарушениями функции сперматогенеза — важный этап в диагностике различных форм бесплодия у мужского населения. Охрана репродуктивного здоровья мужчин требует усиленного внимания и дальнейшей дифференциации подходов к вопросам здорового образа жизни.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова Т.И., Тихомирова В.Ю., Мельникова Е.А., Хлудев В.Н. Крипторхизм и современный подход к профилактике мужского бесплодия *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2006; 4: 59–60.
2. Sallmen M., Sandler D., Hoppin J.A., Blair A., Baird D.D. Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology*. 2006; 17 (5): 520–523.
3. Шантанова Л.Н., Осадчук Л.В., Дашиев Б.Г., Клещев М.А., Гуторова Н.В., Осадчук А.В., Башелханов И.С. Оценка репродуктивного здоровья у молодых мужчин Республики Бурятия. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2012; 6 (88): 44–46.
4. Panayiotis M.Z., Khalied K., Juan R.C., Suresh C.S. Seminal Characteristics and Sexual Behavior in Men of Different Age Groups: Is There an Aging Effect? *Asian J. Androl*. 2006; 8 (3): 337–341.
5. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л., Ахвледзани Н.Д., Байдувалиев А.М. Применение ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа в реабилитации пациентов с хроническим простатитом. *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 53: 30–35.
6. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Чалый М.Е., Барашков Г.К., Усачёва О.А. Бесплодие и патозооспермия после оперативного лечения варикоцеле. *Фарматека*. 2013; 3 (256): 35–37.
7. Лабыгина А.В., Загарских Е.Ю., Сутурина Л.В., Курашова Н.А. Репродуктивное здоровье подростков основных этносов Восточной Сибири, проживающих в сельской местности. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013; 4 (92): 36–40.
8. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г. Сохранение и укрепление здоровья подростков — залог стабильного развития общества и государства (состояние проблемы). *Вестник РАМН*. 2014; 5–6: 65–70.
9. Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkebaek N.E. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992; 305 (6854): 609–613.
10. Jorgensen N., Andersen A.G., Eustache F., Irvine D.S., Suominen J., Petersen J.H., Andersen A.N., Auger J., Sawood E.H.N., Horte A., Kold J.T., Jouannet P., Keiding N., Vierula M., Toppari J., Skakkebaek N.E. Regional differences in semen quality in Europe. *Hum. Reprod*. 2001; 16: 1012–1019.
11. Iwamoto T., Nozawa S., Yoshiike M., Hoshino T., Baba K., Matsushita T., Tanaka S.N., Naka M., Skakkebaek N.E., Jørgensen N. Semen quality of 324 fertile Japanese men. *Hum. Reprod*. 2006; 21: 760–765.
12. Swan S.N., Brasil C., Drobnis E.Z., Liu F, Kruse R.L., Hatch M., Redmon J.B., Wang C., Overstreet J.W. Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males. *Environ. Health Perspect*. 2003; 111: 414–420.
13. Клещев М.А., Осадчук Л.В., Гуторова Н.В., Типисова У.В., Осадчук Л.В. Анализ сперматогенной функции у мужского населения г. Архангельска. *Андрология и генитальная хирургия*. 2011; 2: 56–60.
14. Осадчук Л.В., Клещев М.А., Темников Н.Д., Еркович А.А., Осадчук А.В. Высокая частота субоптимального качества спермы у жителей Сибирского региона (на примере г. Новосибирска). *Андрология и генитальная хирургия*. 2010; 3: 52–55.
15. Гончарова Н.Н., Мартышкина Е.Ю., Казначеева Т.В., Арсланян К.Н., Адамян Л.В., Курило Л.Ф., Сорокина Т.М., Черных В.Б. Медико-генетические аспекты бесплодия. *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2012; 2: 35–40.
16. Осадчук Л.В., Еркович А.А., Татару Д.А., Маркова Е.В., Светлаков А.В. Уровень фрагментации ДНК в сперматозоидах человека при варикоцеле и простатите. *Урология*. 2014; 3: 37–43.
17. Маркова Е.В., Замай А.С. Фрагментация ДНК в сперматозоидах человека. *Проблемы репродукции*. 2006; 12 (4): 42–50.
18. Витязева И.И., Боголюбов С.В., Дедов И.И. Современные технологии в лечении азооспермии методом микродиссекции ТЕСЕ в программе ЭКО–ИКСИ. Часть 1. *Проблемы эндокринологии*. 2012; 58 (5): 66–74.
19. Chernyak Y.I., Itskovich V.B., Kolesnikov S.I. Effects of CYP1A2 gene polymorphisms on antipyrine CYP1A2 dependent metabolism. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2011; 151 (4): 445–448.
20. Баранов В.С., Айламазян Э.К. Экологические и генетические причины нарушения репродуктивного здоровья и их профилактики. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007; LVI (1): 3–10.
21. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.Я., Торопцева М.В., Галимов Ш.Н., Александрова Л.А., Теодорович О.В., Сухих Г.Т. Оксидативный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия. *Урология*. 2009; 2: 51–56.
22. Колесникова Л.И., Власов Б.Я., Неронова Н.А., Кириленко Е.А., Аталян А.В., Курашова Н.А., Батунова Е.В., Бардаева Ю.М., Тонкошкурова Т.Ю. Состояние репродуктивной функции, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией. *Фундаментальные исследования*. 2011; 1: 76–81.
23. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.Я. Причины оксидативного стресса. *Проблемы репродукции*. 2008; 3 (14): 63.
24. Tremellen K. Oxidative stress and of male infertility. *Hum. Reprod. Update*. 2008; 14 (3): 243–258.
25. Ильин В.П., Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В., Шолохов Л.Ф., Курашова Н.А. Особенности гормонально-метаболических нарушений у женщин с гипоталамическим синдромом в зависимости от индекса массы тела. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2004; 2-1: 117–121.
26. Хышиктуев Б.С., Кошмелев А.А. Особенности изменений фосфолипидного состава семенной жидкости у мужчин с

- нарушением фертильности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010; 7: 27–30.
27. Aitken R.J., Whiting S., De Iulius G.N., McClymont S., Mitchell L.A., Baker M.A. Electrophilic aldehydes generated by sperm metabolism activate mitochondrial reactive oxygen species generation and apoptosis by targeting succinate dehydrogenase. *J. Biol. Chem.* 2012; 39(287): 33048–33060.
  28. Галимова Э.Ф. Характеристика метаболизма глутатиона при идиопатическом бесплодии у мужчин. *Проблемы репродукции*. 2013; 3: 51–53.
  29. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А. Этногенетические маркеры антиоксидантной системы. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013; 4 (92): 166–171.
  30. Sharma R., Yang Y., Sharma A., Awasthi S., Awasthi Y.C. Antioxidant role of glutathione-S-transferases: protection against oxidant toxicity and regulation of stress-mediated apoptosis. *Antioxid. Redox. Signal.* 2006; 6: 289–300.
  31. Miao L., Clair D.K. Regulation of superoxide dismutase genes: Implications in disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 47: 344–350.
  32. Zini A., Carrels K., Phang D. Antioxidant activity in the semen of fertile and infertile men. *Urology*. 2000; 55: 922–926.
  33. Wu J.P., Xing-Tang, K.F., Xue W., Liu M., Sun J.H., Wang X.Y., Jin X.J. Genetic polymorphism of glutathione S-transferase T1 gene and susceptibility to idiopathic azoospermia or oligozoospermia in north western. *China Asian J. Androl.* 2008; 10: 266–270.
  34. Ельчанинова С.А., Поповцева А.В., Золовкина А.Г., Алиев Р.Т., Ноздрачев Н.А., Крайниченко С.В., Неймарк А.И. Особенности спермограммы и показателей метаболизма активных форм кислорода в эякуляте больных хроническим абактериальным простатитом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009; 7: 21–22.
  35. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Демидко Ю.Л., Мянник С.А. Применение растительных препаратов в лечении хронического простатита. *Эффективная фармакотерапия*. 2012; 43: 26–31.
  36. Kasturi S.S., Tannir J., Brannigan R.E. The metabolic syndrome and male infertility. *J. Androl.* 2008; 29: 251–259.
  37. Тюзиков И.А. Метаболический синдром и мужское бесплодие (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия*. 2013; (2): 5–9.
  38. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган. *Проблемы эндокринологии*. 2009; 55 (1): 38–50.
  39. Тер-Аванесов Г.В. Коррекция репродуктивной функции мужчин при эндокринных нарушениях. *Практ. рук-во. М.* 2002. 63 с.
  40. Agbaje I.M., Rogers D.A., McVicar C.M., McClure N., Atkinson A.B., Mallidis C., Lewis S.E. Insulin dependent diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum. Reprod.* 2007; 22: 1871–1877.
  41. Hossain F., Ali O., D'Souza U.J., Naing D.K. Effects of Pesticide Use on Semen Quality among Farmers in Rural Areas of Sabah, Malaysia. *J. Occur. Health.* 2010; 52 (6): 353–360.
  42. Никитин А.И. Исчезающий пол? *Морфология*. 2003; 124 (6): 80–89.
  43. Луцкий Д.Л., Выборнов С.В., Луцкая А.М., Гончарова Л.А., Махмудов Р.М. Влияние химических факторов на состояние мужской репродуктивной системы. *Проблемы репродукции*. 2009; 6: 48–64.
  44. Токарь В.И. О патогенезе нарушений в системе гипоталамус–гипофиз–гонады при хронической фтористой интоксикации. Сб. тезисов конференции «Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды». М. 1983. С. 194.
  45. Kolstad H., Bunde J.P.E., Spano M. Giwersman A., Zschiesche W., Kaas D., Roeleveld N. Sperm chromatin structure and semen quality following occupational styrene exposure. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1999; 1: 70–73.

584

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Колесникова Любовь Ильинична**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель НЦ ПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

**Колесников Сергей Иванович**, академик РАН, главный научный сотрудник НЦ ПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

**Курашова Надежда Александровна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции НЦ ПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: nakurashova@yandex.ru

**Баирова Татьяна Ананьевна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией персонализированной медицины НЦ ПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru