

## АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ МУЖЧИН: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**В.А. Божедомов<sup>1</sup>, М.В. Торопцева<sup>1</sup>, И.В. Ушакова<sup>2</sup>, Е.А. Спорिश<sup>3</sup>, Н.А. Ловыгина<sup>1</sup>, Н.А. Липатова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГУ Клиническая больница Росздрава (гл. врач – проф. Божедомов В.А.),  
<sup>2</sup>ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.  
 В.И.Кулакова (дир. – акад. РАМН, проф. Сухих Г.Т.), <sup>3</sup>кафедра  
 эндоскопической урологии РМАПО (зав. – проф. Теодорович О.В.), Москва

**Резюме:** Оксидативный стресс (ОС) возникает, когда продукция потенциально разрушительных активных форм кислорода (АФК) превышает уровень собственной антиоксидантной защиты, что приводит к повреждению клеток. ОС имеет место примерно у половины бесплодных мужчин. АФК, включающие ионы кислорода, свободные радикалы и перекись водорода, вырабатывают сперматозоиды и спермальные лейкоциты. АФК приводят к бесплодию в результате двух механизмов. Во-первых, они повреждают мембрану сперматозоидов, в результате чего снижается их подвижность и способность оплодотворять яйцеклетку. Во-вторых, АФК могут влиять на ДНК сперматозоидов, в результате может происходить передача поврежденных ДНК при оплодотворении. Этот обзор посвящен роли АФК в нормальных биохимических процессах в сперматозоидах, и выделены факторы риска развития бесплодия, связанного с ОС. Охарактеризованы критерии обнаружения ОС и возможности его лечения. Определены условия необходимые для успеха такого лечения, а так же недостатки выполненных ранее исследований: малочисленность контрольных групп, применение антиоксидантов в различных комбинациях и дозах, отсутствие контроля наступления беременности у ранее бесплодных пар.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, активные формы кислорода, сперматозоиды, фрагментация ДНК, бесплодие, антиоксидантная терапия.

**Контакты:** Божедомов Владимир Александрович, vbojedomov@mail.ru

## REACTIVE OXYGEN SPECIES AND THE REPRODUCTIVE FUNCTION OF MEN: BASIC AND CLINICAL ASPECTS (REVIEW)

**V.A. Bozhedomov, M.V. Toroptseva, I.V. Ushakova, E.A. Sporish, N.A. Lovygina, N.A. Lipatova**

**Abstract:** Oxidative stress occurs when the production of potentially destructive reactive oxygen species (ROS) exceeds the bodies own natural antioxidant defenses, resulting in cellular damage. Oxidative stress is a common pathology seen in approximately half of all infertile men. ROS, defined as including oxygen ions, free radicals and peroxides are generated by sperm and seminal leukocytes within semen and produce infertility by two key mechanisms. First, they damage the sperm membrane, decreasing sperm motility and its ability to fuse with the oocyte. Second, ROS can alter the sperm DNA, resulting in the passage of defective paternal DNA on to the conceptus. This review will provide an overview of oxidative biochemistry related to sperm health and will identify which men are most at risk of oxidative infertility. Finally, the review will outline methods available for diagnosing oxidative stress and the various treatments available. A definitive conclusion regarding the benefit of these therapies is difficult to obtain, as most of the previous studies lacked control groups, considered different antioxidants in different combinations and doses, or did not evaluate pregnancy rates in previously infertile couples.

**Keywords:** oxidative stress, reactive oxygen species, sperm, DNA damage, infertility, antioxidant treatment.

Частота бесплодного брака составляет около 15% и в половине случаев причина этого – мужской фактор. В 30–75% случаев причины мужского бесплодия остаются невыясненными и считаются идиопатическими [1–4].

В последние годы фактором, снижающим мужскую фертильность, стали считать гиперпродукцию активных форм кислорода (АФК): озона, свободных радикалов (СР), перекиси водорода [5–13]. СР стремятся участвовать в химических

реакциях, в которых они отдают неспаренный электрон, что приводит к окислению липидов в мембранах, аминокислот в белках и углеводов и азотистых оснований в пределах нуклеиновых кислот.

В небольших количествах АФК необходимы для нормальной регуляции функции сперматозоидов, их гиперактивации и акросомальной реакции [13–15]. Но избыточная продукция АФК приводит к оксидативному стрессу (ОС) и повреждению мембраны сперматозоидов, снижению их подвижности и нарушению оплодотворяющей способности [16–18 и др.]. Кроме того, АФК непосредственно повреждают ДНК хромосом [14, 19, 20 и др.] и инициируют апоптоз сперматозоидов [21–24 и др.], что приводит, в конечном счете, к бесплодию [10, 25, 26 и др.] (см. табл. 1).

Гиперпродукция АФК может быть обнаружена при воспалении дополнительных половых желез, варикоцеле, диабете, избыточном весе, курении и других особенностях образа жизни [10, 27–29 и др.].

### **Физиологическая роль активных форм кислорода при сперматогенезе**

В сперматозоидах имеются два главных участка синтеза активных форм кислорода – митохондрии и мембраны сперматозоидов. В пределах митохондрий происходят ферментативные реакции окислительного фосфорилирования, в ходе которых выделяется энергия. В процессе этих экзотермических реакций ферментативного окисления формируются СР [30]. В митохондриях СР продуцируются под влиянием никотинамид динуклеотида при участии оксидо-редуктазы [31]. А мембрана плазмы сперматозоидов производит АФК через систему никотинамид-аденин-динуклеотид-зависимой оксидазы [32, 33]. Ключевой фермент в катаболизме пурина также участвует в синтезе СР сперматозоидами [10].

Сперматозоиды, достигшие эпидидимуса, содержат компактную нить ДНК, что делает их инертными [34]. Под влиянием перекиси водорода происходит окисление ядерных белков, что обеспечивает уплотнение ДНК, в результате чего сперматозоиды приобретают подвижность [35, 36]. Низкие концентрации перекиси водорода также вызывают фосфорилирование тирозина, что увеличивает на мембране сперматозоида зону, в которой сперматозоид связывается с яйцеклеткой [37], в конечном счете, повышая вероятность оплодотворения [14]. Также имеются данные, что присутствие перекиси водорода необходимо для протекания акросомальной реакции, хотя механизм влияния данной активной формы кислорода не ясен [10].

Физиологический уровень среды, необходимый для протекания нормального сперматогенеза, балансируется естественной антиокислительной системой. Семенная плазма и сами сперматозоиды хорошо обеспечены множеством защитных антиокислителей [38, 39]. Они необходимы для того чтобы АФК, выполняя антимикробную функцию, способствуя внутриклеточной передаче сигналов, не повреждали при этом клетки организма человека [30].

Супероксид дисмутаза и каталаза – ферментативные антиоксиданты, которые инактивируют супероксидный анион ( $O_2^-$ ) и пероксид ( $H_2O_2$ ) радикалы, преобразовывая их в воду и кислород. Супероксид дисмутаза присутствует и в семенной плазме, и в самих сперматозоидах [40, 41], он защищает сперматозоиды от оксидативного влияния [42, 43].

Пероксидаза глутатиона – еще один представитель ферментативной антиокислительной триады, состоящая из комплекса антиокислителей, которые взаимодействуют с гидропероксидами, используя глутатион, как донор электронов. Она находится в яичках, простате, семенных пузырьках, vas deferens, придатках яичка, семенной плазме и сперматозоидах непосредственно [44]. Пероксидаза играет важную защитную роль в борьбе с оксидативным стрессом.

К неферментативным антиоксидантам спермы относятся аскорбиновая кислота (витамин С), токоферол (витамин Е), глутатион, аминокислоты (таурин, гипотаурин), альбумин, карнитин, каротиноиды, флавоноиды, ураты, простатосомы (неклеточные органоиды, продуцируемые простатой). Эти вещества инактивируют свободные радикалы, вступая с ними непосредственно в реакцию нейтрализации [11, 12, 45]. Антиоксиданты, входящие в состав семенной жидкости, играют важную роль в защите сперматозоидов от оксидативного влияния после эякуляции. Антиокислительная емкость семенной плазмы в 10 раз больше, чем плазмы крови [46]. Но на протяжении сперматогенеза и в период нахождения сперматозоидов в придатках яичка они не контактируют с антиоксидантами семенной плазмы и функцию защиты сперматозоидов от СР выполняют антиоксиданты яичка, придатка, а так же, их собственная антиокислительная способность. Поэтому сперматозоиды достаточно уязвимы при прохождении через придатки яичек, особенно при наличии воспалительных заболеваний.

В случае, когда образование свободных радикалов превышает содержание антиоксидантов, развивается ОС, что приводит к повреждению сперматозоидов.

### **Оксидативный стресс и нарушения репродуктивной функции мужчин**

Имеются два основных источника гиперпродукции АФК в сперме: лейкоциты и незрелые сперматозоиды [5, 6, 41, 47, 48]. Известно, что в норме АФК синтезируется лейкоцитами в 1000 раз больше, чем сперматозоидами [49], что позволяет считать лейкоциты доминирующим производителем свободных радикалов спермы. Важную роль в образовании свободных радикалов играет степень активности лейкоцитов. Это подтверждено наличием прямой зависимости продукции АФК с цитокинами семенной жидкости, типа интерлейкина ИЛ-6 [50, 51], ИЛ-8 [52, 53] и фактором некроза опухолей (TNF) [54].

Учитывая, что АФК производятся и сперматозоидами, и лейкоцитами, описано интересное наблюдение

дение [55]: отрицательное влияние на целостность ДНК сперматозоидов оказывают как АФК, синтезированные сперматозоидами, так и лейкоцитами, но более выражено у АФК, продуцируемых сперматозоидами. Предположительно это объясняется тем, что несмотря на то, что лейкоциты продуцируют большее количество АФК, чем сперматозоиды, непосредственная близость между сперматогенными свободными радикалами и ДНК сперматозоида обуславливает их большую роль в развитии нарушения фертильности.

По результатам биопсии яичек стало известно, что увеличение окислительного повреждения ДНК отмечается в пределах сперматогоний и сперматозоидов [56]. Следовательно, несмотря на то, что антиоксиданты семенной плазмы способны защитить сперматозоиды от оксидативного стресса в эякуляте, они не способны предотвратить его на уровне яичка и придатка.

Можно выделить три ключевых механизма отрицательного влияния свободных радикалов на репродуктивную функцию мужчин: снижение подвижности, снижение способности проникнуть в

яйцеклетку в результате нарушения акросомной реакции, а также окислительное повреждение ДНК (публикации обобщены в табл. 1).

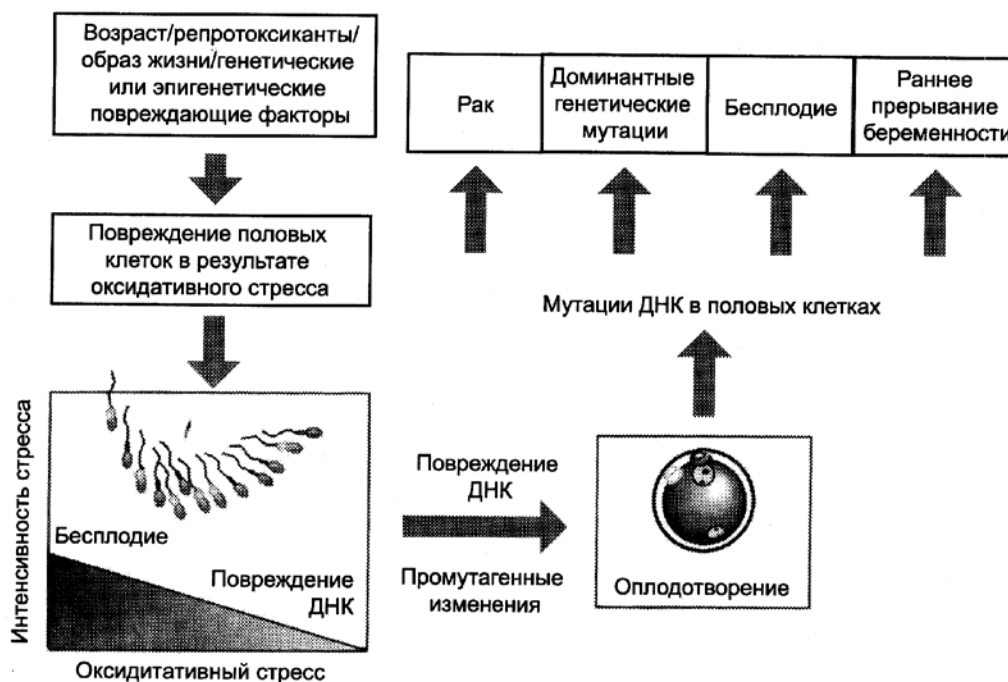
Кроме того, имеются данные о сочетании окислительного повреждения ДНК сперматозоидов со скудным формированием бластоцисты *in vitro* [18, 26, 57]. Авторы считают, что поврежденная отеческая ДНК является основной причиной недостаточного развития бластоцисты [58].

В свете настоящих данных окислительное повреждение мембраны сперматозоидов приводит к нарушению оплодотворения, препятствуя поврежденной отеческой ДНК создать эмбрион. Однако в процессе ИКСИ это препятствие преодолевается, и сперматозоид, содержащий значительно поврежденные ДНК все-таки способен оплодотворить яйцеклетку [18]. Несмотря на то, что многие из полученных эмбрионов в конечном счете погибли на ранних эмбриональных стадиях, есть вероятность, что ребенок с поврежденной отеческой ДНК может родиться. Последствия этого пока достоверно не известны, но предполагается поврежденная ДНК может обусла-

Таблица 1

#### Доказательства взаимосвязи между оксидативным стрессом и мужским бесплодием

1. Многие бесплодные мужчины имеют существенно более высокую продукцию АФК в сперме по сравнению с фертильными мужчинами, что приводит к повышенному риску ОС.	Iwasaki and Gagnon, 1992; Zini et al., 1993; Ochsendorf et al., 1994; Shekarriz et al., 1995a, b; Pasqualotto et al., 2001; Agarwal et al., 2006a, b; Athayde et al., 2007; Божедомов и соавт., 2008, 2009; Zini et al., 2011; Fujii, Tsunoda., 2011
2. Многие бесплодные мужчины имеют существенно ниже уровень протективных антиоксидантов (каталаза, супероксид дисмутаза, глутатион и др.) в сперме по сравнению с фертильными мужчинами, что приводит к повышению риска ОС.	Jeulin et al., 1989; Fraga et al., 1996; Smith et al., 1996; Therond et al., 1996; Alkan et al., 1997; Lewis et al., 1997; Miesel et al. 1997; Sanocka et al., 1997; Giannattasio et al., 2002; Koca et al., 2003; Garrido et al., 2004-a,b; Mostafa et al., 2006; Khosrowbeygi, Zarghami, 2007; Zelen et al., 2010; Shamsi et al., 2010.
3. Возникновение в сперме ОС <i>in vitro</i> (непосредственное действие АФК или индуцирование продукции АФК) ассоциировано с биохимическими доказательствами перекисидации спермальных липидов и ухудшением подвижности сперматозоидов и способности оплодотворять яйцеклетку.	Jones et al., 1979; Aitken et al., 1989; Aitken and Baker, 1995; Aitken et al., 1995a, b, 1998; Twigg et al., 1998; Whittington and Ford, 1998; Kemal Duru et al., 2000; Семенов и соавт., 2010; Lombardo et al., 2011; Zini A et al., 2011.
4. Добавление антиоксидантов в культуру сперматозоидов способствует защите сперматозоидов от ОС и восстановлению сниженной подвижности.	MacLeod, 1943; Kobayashi et al., 1991; Oeda et al., 1997; Zheng and Zhang, 1997; Donnelly et al., 2000; Rossi et al. 2001; Yenilmez et al., 2006; Zini, Al-Hathal, 2011
5. ОС в сперме бесплодных мужчин коррелирует с нарушениями подвижности сперматозоидов, оплодотворяющей способности и окислительным повреждением спермальной мембраны.	Aitken et al., 1989; Saleh et al., 2003a, b; Zorn et al., 2003a, b; Zalata et al., 2004; Jedrzejczak et al., 2005; Kao et al., 2007; Khosrowbeygi and Zarghami, 2007; Божедомов и соавт., 2008, 2009; Colone M, et al., 2010; Shamsi et al., 2010; Lombardo F et al., 2011; Zini A et al., 2011.
6. Антиоксидантная терапия бесплодных мужчин может существенно улучшить подвижность сперматозоидов.	Lenzi et al., 1993, 2004; Suleiman et al., 1996; Scott et al., 1998; Keskes-Ammar et al., 2003; Balercia et al., 2005; Сивков и соавт., 2010; Lombardo et al., 2011; Zini et al., 2011.
7. Возникновение ОС в сперме <i>in vitro</i> (непосредственное действие АФК или индуцирование продукции АФК) связано с повышением в сперматозоидах фрагментации ДНК.	Aitken et al., 1998; Twigg et al., 1998; Kemal Duru et al., 2000.
8. Оксидативный стресс в сперме у бесплодных мужчин коррелирует с увеличением повреждений ДНК сперматозоидов.	Kodama et al., 1997; Nakamura et al., 2002; Saleh et al., 2002b; Loft et al., 2003; Oger et al., 2003; Wang et al., 2003; Moustafa et al., 2004; Henkel et al., 2005; Kao et al., 2007; Colone et al., 2010; Lombardo et al., 2011; Palomba et al., 2011; Zini et al., 2011.
9. Антиоксидантная терапия бесплодных мужчин способна существенно улучшить качество ДНК сперматозоидов.	Kodama et al., 1997; Comhaire et al. 2000; Greco et al., 2005a, b; Menezes et al., 2007; Zini et al., 2011.
10. Использование антиоксидантов бесплодными мужчинами может существенно увеличить у их партнеров шансы на спонтанную беременность или при ВРТ.	Suleiman et al., 1996; Tremellen et al., 2007; 2008; Zini, Al-Hathal, 2011.



Роль активных форм кислорода в развитии бесплодия, привычного невынашивания и патологии плода (по Jonge, Barratt, 2006)

Таблица 2

Лабораторные признаки, позволяющие предположить возможный оксидативный стресс сперматозоидов

1. Сниженная подвижность сперматозоидов.
2. Тератозооспермия.
3. Высокое число круглых клеток (лейкоциты и/или клетки сперматогенеза) в эякуляте.
4. Повышение вязкости спермы.
5. Нарушенная целостность мембраны сперматозоидов по данным гипос-мотического теста набухания/HOST.
6. Плохое оплодотворение при стандартном протоколе ЭКО.
7. Плохая подвижность сперматозоидов после инкубации с ооцитом.
8. Плохое развитие бластоцисты в отсутствие очевидного женского фактора (старший возраст и/или слабый овариальный резерв).

вливать генетические дефекты и рак у детей [59, 60] (рисунок).

Подтверждением роли ОС в патогенезе мужского бесплодия являются так же данные об эффективности применения различных антиоксидантов как *in vivo*, так и *in vitro* [61–64 и др.].

ОС – достаточно частое явление, выявляемое у 40–50% мужчин, страдающих бесплодием [5, 10].

Лабораторные признаки, позволяющие предположить возможный оксидативный стресс сперматозоидов, обобщены в табл. 2.

### Причины оксидативного стресса сперматозоидов

Гиперпродукция АФК может быть обнаружена при воспалении дополнительных половых желез, варикоцеле, диабете, избыточном весе, курении и других особенностях образа жизни [5, 6, 7, 10, 28, 29 и др.] (публикации обобщены в табл. 3).

### Лечение нарушений репродуктивной функции мужчин, обусловленной оксидативным стрессом сперматозоидов

Естественно, первым этапом лечения является устранение причин ОС:

- факторов образа жизни, запускающих оксидативный стресс: прекращение курения, сбалансированная диета, снижение веса;
- устранение воздействия вредных экзогенных факторов: перегревания, загрязнений внешней среды и токсинов;
- лечение, направленное на устранение причины оксидативного стресса, например, антибиотикотерапия инфекции: *Chlamydia* или *Mycoplasma*;
- лечение инфекционно-воспалительных процессов дополнительных половых желез: хронического эпидидимита, простатита, везикулита, включающее кроме этиотропно обоснованных антимикробных и противовирусных препаратов противовоспалительных средств, снижающих продукцию АФК лейкоцитами;
- оперативное лечение варикоцеле, если оно сопровождается ОС;
- оптимизация лабораторных манипуляций – минимизирование ятрогенных причин оксидативного стресса может быть достигнуто ограничением времени центрифугирования и избегания процедуры криоконсервации, если это возможно.

Недавно опубликованы данные пилотного исследования, в котором было показано снижение продукции АФК и уменьшение фрагментации ДНК при использовании для лечения идиопатического мужского бесплодия высокоочищенного ФСГ [65].

Другим подходом является назначение веществ-антиоксидантов, способных связывать свободные

## Причины оксидативного стресса сперматозоидов

1. Дефицит антиоксидантов в продуктах питания	Eskenazi et al., 2005; Therond et al., 1996; Silver et al., 2005; Fraga et al., 1991; Song et al., 2006
2. Чрезмерное потребление алкоголя	Wu, Cederbaum, 2003; Koch et al., 2004; Maneesh et al., 2006
3. Усиленное занятие спортом	Peake et al., 2007; Manna et al., 2004
4. Избыточный вес	Singer, Granger, 2007; Banks et al., 2005; Perez-Crespo et al., 2007
5. Психологические стрессы	Fenster et al., 1997; Eskiocak et al., 2005
6. Возраст	Junqueira et al., 2004; Wyrobek et al., 2006; Singh et al., 2003; Moskovtsev 2006; Desai et al., 2009; Божедомов и соавт., 2008.
7. Фтолалы	Kasahara et al., 2002; Hausere et al., 2007; Lee et al., 2007
8. Пестициды (типа линдана, метоксихлора), гербициды	Chitra et al., 2001; Latchoumycandane et al., 2002; Latchoumycandane et al., 2003
9. Диоксид серы, дизельные микрочастицы	Meng and Bai, 2004; Gonzalez-Flecha, 2004; Alaghmand and Blough, 2007
10. Кадмий и литий	Hsu, Guo, 2002; Acharya et al., 2003
11. Излучение мобильного телефона	Kesari et al., 2010
12. Некоторые лекарственные препараты (циклофосфамиды, аспирин, парацетамол)	Das et al., 2002; Ghosh et al., 2002; Agarwal, Said, 2005
13. Простатит – бактериальный  – абактериальный	Mazzilli et al., 1994; Depuydt et al., 1996; Ochsendorf, 1999; Potts et al., 2000; Padron et al., 1997; Brackett et al., 2008; Божедомов и соавт., 2008; Семенов и соавт., 2010; Sarkar et al., 2011. Pasqualotto et al., 2000; Shahed and Shoskes, 2000; Potts and Pasqualitis, 2003; Batstone et al., 2002; Motrich et al., 2005; Motrich et al., 2007
14. хламидии, микоплазмы, уреоплазмы	Segnini et al., 2003; Zhang et al., 2011
15. Патогенные вирусы: – вирус простого герпеса – ВИЧ – инфекция – гепатиты В и С	Kapranos et al., 2003, Bezold et al., 2007; Umapathy et al., 2001; Chen, Siddiqui, 2007; Seronello et al., 2007; Durazzo et al., 2006; Vicariet al., 2006
16. Хронические инфекции – туберкулез – малярия – болезнь Chagas	Srinivasan et al., 2004 Guha et al., 2006 Macao et al., 2007
17. Вазэктомия	Filippini et al., 2001; Shapiro et al., 1998; Kolettis et al., 1999; Sharma et al., 1999; Nandipati et al., 2005
18. Варикоцеле	Hendin et al., 1999; Barbieri et al., 1999; Saleh et al., 2003; Nallella et al., 2004; Chen et al., 2004; Smith et al., 2006; Agarwal et al., 2006; Ishikawa et al., 2007; Smith et al., 2007; Божедомов и соавт., 2008, 2009; Dada et al., 2010; Ha et al., 2010; Eisenberg, Lipshultz, 2011
19. Крипторхизм и орхипексия	Smith et al., 2007
20. Перекрут яичка	Turner et al., 2004; Filho et al., 2004
21. Диабет	Shrilatha, Muralidhara, 2007
22. Почечная недостаточность – хроническая – гемодиализ – трансплантация почки	Oberg et al., 2004; Danielski et al., 2003; Pupim et al., 2004 Moreno et al., 2005
23. Гемоглобинопатии (в т.ч. бета-талассемия)	Livrea et al., 1996; Carpino et al., 2004
24. Гипергомоцистеинемия	Bezold et al., 2001; Park et al., 2005; Zhou-Sip et al., 2007
25. Ятрогенные факторы (центрифугирование, криоконсервация)	Iwasaki and Gagnon, 1992; Shekarriz et al., 1995; Potts et al., 2000; Watson, 2000;
26. Аутоиммунные реакции против сперматозоидов	Ушакова и соавт., 2001; Божедомов и соавт., 2008, 2010.
27. Идиопатическое бесплодие (терато-, нормозооспермия)	Gomez et al., 1996; Garrido et al., 2004; Said et al., 2004; Said et al., 2005; Pasqualotto et al., 2001; Agarwal et al., 2006; Божедомов и соавт., 2008, 2009

электроны АФК, и таким образом предотвращать повреждение сперматозоидов [23, 66, 67 и др.]. К этим веществам относятся витамины А, Е, С, микроэлементы селен и цинк, растительные биофлавоноиды, применение которых стало традиционным при плохом качестве спермы задолго до установления роли ОС в развитии мужского бесплодия. Среди антиоксидан-

тов, представленных на российском фармацевтическом рынке, можно отметить препарат Селцинк плюс (селен – 0,05 мг, цинк – 7,2 мг, вит. Е – 31,5, вит С – 180 мг, В-каротин – 4,8 мг). Он показал свою эффективность при нарушении фертильности у мужчин в открытом сравнительном плацебо-контролируемом исследовании [68]. Многочисленные клинические

исследования (см. недавние обзоры Lombardo F et al., 2011; Zini A, Al-Hathal N., 2011) [11, 12] свидетельствуют, что использование антиоксидантов полезно для улучшения функции сперматозоидов и сохранения целостности ДНК при ОС. Однако авторы подчеркивают, что улучшение показателей спермограммы не является единственной целью терапии, поскольку отсутствует линейная корреляция между лабораторно оцениваемым качеством спермы и наступлением беременности. Поэтому многочисленные данные о положительном влиянии антиоксидантной терапии на показатели спермограммы требуют критического анализа, уточнения оптимальных комбинаций и доз, учета фактов беременности.

Чтобы уточнить возможности применения и механизмы лечебного действия различных препаратов при нарушении мужской репродуктивной функции, обусловленной ОС, в течение последних лет в нашем коллективе, ведутся многоцентровые исследования, которые учитывают морфологические, иммунологические, биохимические, генетические характеристики качества сперматозоидов и реальную фертильность. Часть полученных данных уже опубликована [5, 6, 7].

Таким образом, на настоящий момент накоплены противоречивые данные о влиянии оксидативного стресса на сперматогенез. Однако абсолютное большинство исследований подтверждают отрицательное влияние активных форм кислорода на мужскую фертильность. Этот факт диктует необходимость глубокого анализа влияния оксидативного стресса на развитие сперматозоидов при различных патологических состояниях, систематизации этих данных с целью более совершенной диагностики и патогенетически обоснованного лечения нарушений репродуктивной функции мужчин.

## Литература

1. Сухих ГТ., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей по специальностям «урология» и «акушерство и гинекология». – М.: Эксмо, 2009. – 240 с.: ил. – (Медицинская практика).
2. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. – WHO, 3-th ed.: Cambridge universiti press, 2000, 90 p.
3. Infertility in the male. Fourth edition./ Ed. L.Lipshultz, S.S.Howards, C.S.Niederberger. – Cambridge University Press, 2009. – 677 p.
4. Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction. 3rd edition./ Ed. E.Nieschlag, H.M.Behre, S.Nieschlag. – Springer, 2010. – 629 p.
5. Божедомов В.А., Громенко Д. С., Ушакова И. В. и соавт. Причины оксидативного стресса сперматозоидов. Проблемы репродукции, 2008, №6, с.67–73.
6. Божедомов В.А., Громенко Д. С., Ушакова И. В. и соавт. Оксидативный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия. Урология, 2009, №2. – С.51–56.
7. Божедомов В.А., Николаева М.А., Ушакова И. В. и соавт. Роль процессов свободно-радикального окисления в патогенезе мужского иммунного бесплодия. Андрология и генитальная хирургия, 2010, №4. – С.62–66.
8. Agarwal A, Prabakaran S, Allamaneni S. What an andrologist/urologist should know about free radicals and why. Urology (2006) a 67:2–8.
9. Athayde KS, Cocuzza M, Agarwal A, et al. Development of normal reference values for seminal reactive oxygen species and their correlation with leukocytes and semen parameters in a fertile population. J Androl (2007) 28:613–620.
10. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. Hum.Reprod.Update, 2008, 14(3): 243–258.
11. Zini A, Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? Asian J Androl. 2011 May;13(3):374–81. Epub 2011 Apr 25.
12. Lombardo F, Sansone A, Romanelli F, Paoli D, Gandini L, Lenzi A., The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility: an overview. Asian J Androl. 2011 Jun 20. doi: 10.1038/aja.2010.183. [Epub ahead of print].
13. Fujii J, Tsunoda S. Redox regulation of fertilisation and the spermatogenic process. Asian J Androl. 2011 May;13(3):420–3. Epub 2011 Apr 4.
14. Aitken RJ, Gordon E, Harkiss D, Twigg JP, Milne P, Jennings Z, Irvine DS. Relative impact of oxidative stress on the functional competence and genomic integrity of human spermatozoa. Biol Reprod (1998) 59:1037–1046.
15. Sheriff DS, Ali EF. Perspective on plasma membrane cholesterol efflux and spermatozoal function. J Hum Reprod Sci. 2010 May;3(2):68–75.
16. Jones R, Mann T, Sherins R. Peroxidative breakdown of phospholipids in human spermatozoa, spemicidal properties of fatty acid peroxides, and protective action of seminal plasma. Fert Steril (1979) 31:531–537.
17. Aitken RJ, Clarkson JS, Fishel S. Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function. Biol Reprod (1989) 41:183–197.
18. Zorn B, Vidmar G, Meden-Vrtovec H. Seminal reactive oxygen species as predictors of fertilization, embryo quality and pregnancy rates after conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. Int J Androl (2003) a 26:279–285.
19. Henkel R, Kierspel E, Stalf T, Mehnert C, Menkveld R, Tinneberg HR, Schill WB, Kruger TF. Effect of reactive oxygen species produced by spermatozoa and leukocytes on sperm functions in non-leukocytospermic patients. Fertil Steril (2005) 83:635–642.
20. Kao SH, Chao HT, Chen HW, Hwang TI, Liao TL, Wei YH. Increase of oxidative stress in human sperm with lower motility. Fertil Steril (2007) (30 July, 2007, online publication ahead of print).
21. Kemal Duru N, Morshedi M, Oehninger S. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. Fertil Steril (2000) 74:1200–1207.
22. Villegas J, Schulz M, Soto L, Iglesias T, Miska W, Sanchez R. Influence of reactive oxygen species produced by activated leukocytes at the level of apoptosis in mature human spermatozoa. Fertil Steril (2005) 83:808–810.
23. Aitken RJ, De Juliis GN. On the possible origins of DNA damage in human spermatozoa. Mol. Hum. Reprod. 2010, 16 (1): 3–13.
24. Koppers AJ, Mitchell LA, Wang P, Lin M, Aitken RJ. Phosphoinositide 3-kinase signalling pathway involvement in a truncated apoptotic cascade associated with motility loss and oxidative DNA damage in human spermatozoa. Biochem J. 2011 Jun 15;436(3):687–98.
25. Loft S, Kold-Jensen T, Hjollund NH, Giwercman A, Gyllemborg J, Ernst E, Olsen J, Scheike T, Poulsen HE, Bonde JP. Oxidative DNA damage in human sperm influences time to pregnancy. Hum Reprod (2003) 18:1265–1272.
26. Meseguer M, de los Santos MJ, Simon C, Pellicer A, Remohi J, Garrido N. Effect of sperm glutathione peroxidases 1 and 4 on embryo asymmetry and blastocyst quality in oocyte donation cycles. Fertil Steril (2006) 86:1376–1385.
27. Perez-Crespo M, Pintado B, Gutierrez-Adan A. Scrotal heat stress effects on sperm viability, sperm DNA integrity, and the offspring sex ratio in mice. Mol Reprod Dev (2007) 75:40–47.
28. Sarkar O, Bahrainwala J, Chandrasekaran S, Kothari S, Mathur PP, Agarwal A. Impact of inflammation on male fertility. Front Biosci (Elite Ed). 2011 Jan 1;3:89–95.

29. Eisenberg ML, Lipshultz LI. Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology. *Indian J Urol.* 2011 Jan;27(1):58–64.
30. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* (2007) 39:44–84
31. Gavella M, Lipovac VNADH-dependent oxidoreductase (diaphorase) activity and isozyme pattern of sperm in infertile men. *Arch Androl.* 1992 Mar–Apr;28(2):135–41
32. Aitken RJ, Buckingham DW, West KM. Reactive oxygen species and human spermatozoa: analysis of the cellular mechanisms involved in luminol- and lucigenin-dependent chemiluminescence. *J Cell Physiol.* 1992 Jun;151(3):466–77
33. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril.* 2003 Apr;79(4):829–43. Review.
34. Sotolongo B, Ward WS. DNA loop domain organization: the three-dimensional genomic code. *J Cell Biochem Suppl.* 2000; Suppl 35:23–6
35. Aitken RJ, Vernet P. Maturation of redox regulatory mechanisms in the epididymis. *J Reprod Fertil Suppl.* 1998;53:109–18
36. Aitken RJ. Possible redox regulation of sperm motility activation. *J Androl.* 2000 Jul–Aug;21(4):491–6. Review
37. Aitken RJ, Baker HW, Irvine DS. On the nature of semen quality and infertility. *Hum Re-prod.* 1995 Feb;10(2):248–9. Review.
38. Fujii J, Iuchi Y, Matsuki S, Ishii T. Cooperative function of antioxidant and redox systems against oxidative stress in male reproductive tissues. *Asian J Androl* (2003) 5:231–242
39. Garrido N, Meseguer M, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Pro-oxidative and anti-oxidative imbalance in human semen and its relation with male fertility. *Asian J Androl* (2004) a 6:59–65
40. Mennella M, Jones R. Properties of spermatozoal superoxide dismutase and lack of involvement of superoxides in metal-ion-catalysed lipid-peroxidation and reactions in semen. *Biochem J* (1980) 191:289–297
41. Zini A, de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species in semen of infertile patients: levels of superoxide dismutase- and catalase-like activities in seminal plasma and spermatozoa. *Int J Androl* (1993) 16:183–188.
42. Kobayashi T, Miyazaki T, Natori M, Nozawa S. Protective role of superoxide dismutase in human sperm motility: superoxide dismutase activity and lipid peroxide in human seminal plasma and spermatozoa. *Hum Reprod* (1991) 6:987–991
43. Zelen I, Mitrovic M, Jurisic-Skevin A, Arsenijevic S. Activity of superoxide dismutase and catalase and content of malondialdehyde in seminal plasma of infertile patients. *Med Pregl.* 2010 Sep–Oct;63(9–10):624–9.
44. Vernet P, Aitken RJ, Drevet JR. Antioxidant strategies in the epididymis. *Mol Cell Endocrinol* (2004) 216:31–39
45. Twigg J, Fulton N, Gomez E, Irvine DS, Aitken RJ. Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation and effectiveness of antioxidants. *Hum Re-prod* (1998) 13:1429–1436
46. Rhemrev JP, van Overveld FW, Haenen GR, Teerlink T, Bast A, Vermeiden JP. Quantification of the nonenzymatic fast and slow TRAP in a postaddition assay in human seminal plasma and the antioxidant contributions of various seminal compounds. *J Androl.* 2000 Nov–Dec;21(6):913–20.
47. Gomez E, Aitken J. Impact of in vitro fertilization culture media on peroxidative damage to human spermatozoa. *Fertil Steril* (1996) 65:880–882
48. Garrido N, Meseguer M, Alvarez J, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Relationship among standard semen parameters, glutathione peroxidase/glutathione reductase activity, and mRNA expression and reduced glutathione content in ejaculated spermatozoa from fertile and infertile men. *Fertil Steril* (2004) b 82(Suppl 3):1059–1066.
49. Plante M, de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species released by activated neutrophils, but not by deficient spermatozoa, are sufficient to affect normal sperm motility. *Fertil Steril* (1994) 62:387–393
50. Camejo MI, Segnini A, Proverbio F. Interleukin-6 (IL-6) in seminal plasma of infertile men, and lipid peroxidation of their sperm. *Arch Androl* (2001) 47:97–101
51. Nandipati KC, Pasqualotto FF, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Relationship of interleukin-6 with semen characteristics and oxidative stress in vasectomy reversal patients. *Andrologia* (2005) 37:131–134
52. Rajasekaran M, Hellstrom WJ, Naz RK, Sikka SC. Oxidative stress and interleukins in seminal plasma during leukocytospermia. *Fertil Steril* (1995) 64:166–171
53. Martinez P, Proverbio F, Camejo MI. Sperm lipid peroxidation and proinflammatory cytokines. *Asian J Androl* (2007) 9:102–107.
54. Sanocka D, Jedrzejczak P, Szumala-Kaekol A, Fraczek M, Kurpisz M. Male genital tract inflammation: The role of selected interleukins in regulation of prooxidant and antioxidant enzymatic substances in seminal plasma. *J Androl* (2003) 24:448–455.
55. Henkel R, Kierspel E, Stalf T, Mehnert C, Menkveld R, Tinneberg HR, Schill WB, Kruger TF. Effect of reactive oxygen species produced by spermatozoa and leukocytes on sperm functions in nonleukocytospermic patients. *Fertil Steril* (2005) 83:635–642.
56. Ishikawa T, Fujioka H, Ishimura T, Takenake A, Fujisawa M. Increased testicular 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in patients with varicocele. *BJU Int* (2007) 100:863–866.
57. Meseguer M, Martinez-Conejero JA, O'Connor JE, Pellicer A, Remohi J, Garrido N. The significance of sperm DNA oxidation in embryo development and reproductive outcome in an oocyte donation program: a new model to study a male infertility prognostic factor. *Fertil Steril* (2007) (4 August, 2007, online publication ahead of print).
58. Seli E, Gardner DK, Schoolcraft WB, Moffatt O, Sakkas D. Extent of nuclear DNA damage in ejaculated spermatozoa impacts on blastocyst development after in vitro fertilization. *Fertil Steril* (2004) 82:378–383.
59. Aitken RJ, Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome. *Reproduction* (2001) 122:497–506.
60. *The Sperm Cell: Production, maturation, fertilization, regeneration.* / Ed. by C.J.De Jong, C.L.R.Barratt, Cambridge University Press, 2006, 511 p.
61. Lenzi A, Culasso F, Gandini L, Lombardo F, Dondero F. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod* (1993) 8:1657–1662.
62. Lenzi A, Sgro P, Salacone P, Paoli D, Gilio B, Lombardo F, Santulli M, Agarwal A, Gandini L. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril* (2004) 81:1578–1584.
63. Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T, Sahnoun Z, Ghazzi H, Hammami S, Zghal K, Fki H, Damak J, Bahloul A. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch Androl* (2003) 49:83–94.
64. Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril* (2005) 84:662–671.
65. Palomba S, Falbo A, Espinola S, Rocca M, Capasso S, Cappiello F, Zullo F. Effects of highly purified FSH on sperm DNA damage in men with male idiopathic subfertility: a pilot study. *J Endocrinol Invest.* 2011 May 23. [Epub ahead of print].
66. Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, Said TM. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reprod Biomed Online* (2004) 8:616–627.
67. Lanzafame FM, La Vignera S, Vicari E, Calogero AE. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility. *Reprod Biomed Online.* 2009 Nov; 19(5):638–59.
68. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Евдокимов В.В., Кешишев Н.Г., Шкабко О.В. Эффективность и безопасность препарата Селцинк Плюс у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом и нарушениями фертильности. *CONSILIUM MEDICUM*. т. 13, № 7. 2011.