

БИОХИМИЯ BIOCHEMISTRY

DOI: 10.12737/article_59e85bafa52847.69721372

УДК 616-092.18(571.53)+577.115/616.69-008.6

Курашова Н.А.¹, Гребенкина Л.А.¹, Долгих М.И.¹, Натяганова Л.В.¹, Дашиев Б.Г.²

ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО И КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА ИНФЕРТИЛЬНЫХ МУЖЧИН

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ГАУЗ «Республиканский перинатальный центр»

(670031, г. Улан-Удэ, ул. Солнечная, 4а, Россия)

В настоящее время отмечается отчётливая тенденция снижения репродуктивного здоровья мужчин в различных регионах. Окислительный стресс наблюдается приблизительно у половины мужчин с подтверждённым бесплодием. В статье представлены результаты ретроспективного анализа обследования 562 мужчин репродуктивного возраста бурятской и русской национальностей. Все пациенты имели диагностированное бесплодие, состояли в браке более одного года. После проведения клинико-лабораторного обследования все мужчины с бесплодием были разделены на группы с нормозооспермией и с патозооспермией. Не выявлено различий по структуре и частоте репродуктивных нарушений у мужчин в зависимости от этнической принадлежности. Окислительный стресс является первичной причиной или одним из основных звеньев патогенеза большинства заболеваний, в том числе и мужского бесплодия. Используя спектрофотометрические и флуориметрические методы, исследовали кровь, собранную стандартным способом у пациентов с нормо- и патозооспермией. Изучали уровни содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность компонентов антиоксидантной защиты (АОЗ) у мужчин с первичным и вторичным бесплодием, проживающих на территории Бурятии и имеющих патологические отклонения в спермограмме, а также у пациентов с нормозооспермией. Полученные данные свидетельствуют о нарушении соотношения между активностью процессов пероксидации липидов и антиоксидантной защиты у мужчин с патозооспермией и о наличии у данной группы пациентов окислительного стресса. Установлена неодинаковая степень активности метаболических процессов у инфертильных мужчин разных этнических групп.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, мужчины, бесплодие

ETHNIC PECULIARITIES OF SOME INDICATORS OF METABOLIC AND CLINICAL STATUS IN INFERTILE MEN

Kurashova N.A.¹, Grebenkina L.A.¹, Dolgikh M.I.¹, Natyaganova L.V.¹, Dashiev B.G.²¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
(ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)² Republican Perinatal Center
(ul. Solnechnaya 4a, Ulan-Ude 670031, Russian Federation)

The article presents the results of the research of lipid peroxidation (LPO) and activity of components of antioxidant protection (AOP) in men of reproductive age with primary and secondary infertility, living on the territory of Buryatia and have abnormalities in spermogramme.

Aim: to study the frequency structure of male infertility, the features of the system lipid peroxidation-antioxidant protection in men with normospermic and pathospermia Buryat and Russian nationality.

A retrospective analysis was performed in 562 men of Russian and Buryat nationality, residing in the territory of the Republic of Buryatia. Study groups were as follows: 204 – Buryat, 358 – Russian. In this study we used clinical and laboratory methods and the statistical analysis of the obtained data. Study the contents of products of lipid peroxidation (LPO) and activity of components of the antioxidant protection (AOP) was studied in 113 infertile men (71 Buryat, 42 Russian). Group of infertile men were divided into a group with normospermia and pathospermia. High rate of male factor infertility in men of Russian and Buryat populations was found. No difference was found for frequency and structure of reproductive disorders in men depending on ethnicity. The frequency of male factor in infertile marriages and structure of the causes of male infertility and made comparisons based on ethnicity. Was found the presence of oxidative stress in patients with pathospermia. The findings suggest about the unfavorable pro- and antioxidant status of men with pathospermia, both Russian and Buryat populations. The differences indicate a different degree of activity of metabolic processes in infertile men of different ethnic groups.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant defense, men, infertility

В настоящий момент вопрос охраны здоровья мужского населения страны становится одним из первостепенных, учитывая значимость мужского фактора в трудовом, демографическом и обороноспособном потенциале государства. Наблюдается отчётливая тенденция снижения репродуктивного здоровья мужчин в различных регионах, что зависит не только от неблагоприятных внешних факторов, но и от метаболических особенностей мужской репродуктивной системы [1, 8].

Мужское бесплодие является причиной нерождения в России примерно 4 млн детей за последние 15 лет [6]. Выраженная тенденция к снижению репродуктивных характеристик семенной жидкости у мужчин фертильного возраста отмечается в большинстве регионов Российской Федерации и за её пределами [11]. Нарушения в каждом из звеньев сложного и многоэтапного процесса сперматогенеза отражаются на качественных и количественных параметрах эякулята – его объёме, подвижности сперматозоидов, морфологической полноценности и т. д. [12].

В настоящее время все больше внимания уделяют изучению окислительного стресса, возникающего внутри клеток многих тканей и органов. По данным ряда авторов, окислительный стресс наблюдается приблизительно у половины мужчин с подтверждённым бесплодием [3, 10, 13, 14, 17].

Патофизиологические нарушения бесплодия, связанные с окислительным стрессом, развиваются по следующему пути: сверхпродукция свободных радикалов вызывает изменение ДНК клетки, повреждает липидный и белковый слой мембраны митохондрий. Нарушение структуры плазматической митохондриальной мембраны меняет её текучесть, что снижает подвижность сперматозоидов и изменяет акросомальную реакцию, необходимую для проникновения сперматозоида в оболочку яйцеклетки [2, 4, 5, 13, 15, 16].

Процессы свободнорадикального окисления строго сбалансированы и контролируются системой антиоксидантной защиты, нейтрализующей и утилизирующей свободные радикалы на разных этапах каскадного процесса окисления [7, 9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить частоту, структуру мужского бесплодия, особенности системы ПОЛ-АОЗ у мужчин с нормозооспермией и патозооспермией бурятской и русской популяции, проживающих в Республике Бурятия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом ретроспективного анализа обследовали 562 мужчины из семейных пар, не имеющих детей в браке, в том числе 204 бурята и 358 русских. Средний возраст обследованных бурят и русских составил, соответственно, $31,5 \pm 0,4$ и $30,1 \pm 0,3$ лет ($p > 0,05$). Материалом для биохимического анализа служила кровь, собранная традиционным методом из вены, и эякулят. Анализ эякулята проводили, согласно документу «Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека» (2012). Изуче-

ние компонентов системы ПОЛ-АОЗ было проведено у 71 бурята и 42 русских мужчин с бесплодием. Все мужчины с диагностированным бесплодием были поделены на две группы – с нормозооспермией и с патозооспермией. Получение информированного согласия на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой при включении мужчин в одну из групп. Статистический анализ данных проводили с применением программы Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США) (правообладатель лицензии – ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека). Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Для оценки статистически значимых различий полученных данных использовали критерий Фишера, критерий χ^2 . Выбранный критический уровень значимости принимался менее или равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённое сравнение по содержанию продуктов перекисного окисления липидов у мужчин бурятской национальности с патозооспермией и нормозооспермией выявило статистически значимое повышение уровня промежуточного продукта окисления липидов – КДиСТ ($p = 0,05$) в группе мужчин с патозооспермией (рис. 1).

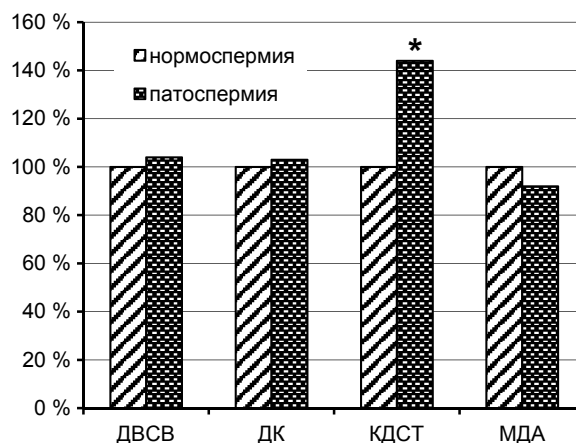


Рис. 1. Показатели системы ПОЛ у мужчин бурятской популяции с нормозооспермией и патозооспермией.

Fig. 1. Indicators of lipid peroxidation in men Buryat population with normozoospermia and pathozoospermia.

Низкая АОА крови ($p = 0,05$) и интенсивный расход супероксиддисмутазы ($p = 0,007$) в данной группе, а также снижение содержания токоферола ($p = 0,02$) и ретинола (рис. 2) свидетельствуют о напряжении в системе антиоксидантной защиты уже на первом этапе обезвреживания супероксидных молекул. Недостаток антиоксидантов, в свою очередь, неизменно вызывает активацию процессов перекисного окисления липидов и развитие окислительного стресса в различных компонентах клеток и тканей, что проявляется накоплением в клетках продуктов ПОЛ и токсическом повреждении мембран, подавлении нормального деления клеток и изменении активности ферментов внутри клеток [2].

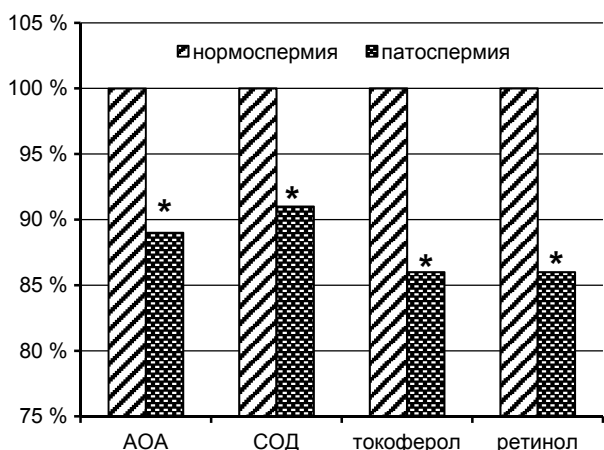


Рис. 2. Уровень компонентов АОЗ крови и активности СОД у мужчин бурятской популяции с нормозооспермией и патозооспермией.

Fig. 2. Level components of the antioxidant protection of blood and activity of SOD in men Buryat population with normozoospermia and pathozoospermia.

В группах русских мужчин с теми же вариантами спермограмм наблюдается аналогичное статистически значимое повышение содержания промежуточных продуктов окисления (КДиСТ) на 48 % ($p = 0,04$), а также накопление концентрации конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида ($p = 0,05$) (рис. 3).

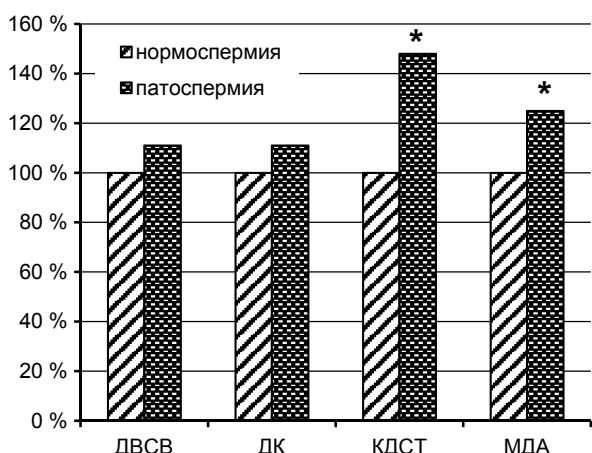


Рис. 3. Показатели системы ПОЛ у мужчин русской популяции с нормозооспермией и патозооспермией.

Fig. 3. Indicators of lipid peroxidation in men Russian population with normozoospermia and pathozoospermia.

Нами показано, что в группе русских мужчин с патозооспермией процессы перекисного окисления липидов протекают более интенсивно (рис. 3). Усиление липопероксидации, очевидно, связано с усиленным расходом компонентов антиоксидантной защиты, выраженным в снижении активности СОД ($p = 0,05$) и недостаточном количестве токоферола ($p = 0,02$).

Супероксиддисмутаза, стоящая на начальном этапе инактивации супероксидных радикалов, не справляется со сверхпродукцией активных форм кислорода. Недостаток компонентов системы АОЗ на

любом этапе приводит к окислительной модификации липидов (рис. 4).

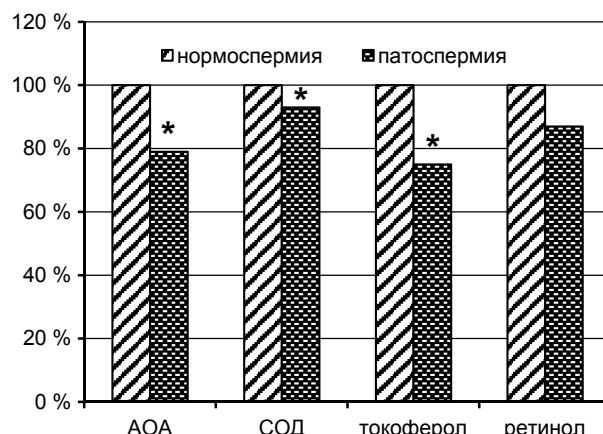


Рис. 4. Показатели системы АОЗ у мужчин русской популяции с нормозооспермией и патозооспермией.

Fig. 4. Indicators of the antioxidant defense system in men Russian population with normozoospermia and pathozoospermia.

У мужчин бурятской популяции с патозооспермией установлено статистически значимое ($p = 0,05$) накопление восстановленной формы глутатиона (GSH), тогда как в группе русских мужчин наблюдается противоположная картина – снижение концентрации восстановленного глутатиона. Уменьшение уровня данного тиолдисульфидного компонента, особенно в сочетании с накоплением малонового диальдегида, свидетельствует о нарушении равновесия между окислительными и восстановительными процессами в группе русских мужчин (рис. 5, 6).

По данным наших исследований не выявлено различий по структуре и частоте репродуктивных нарушений у мужчин в зависимости от этнической принадлежности, однако установлена высокая частота мужского фактора бесплодия в русской и бурятской популяциях.

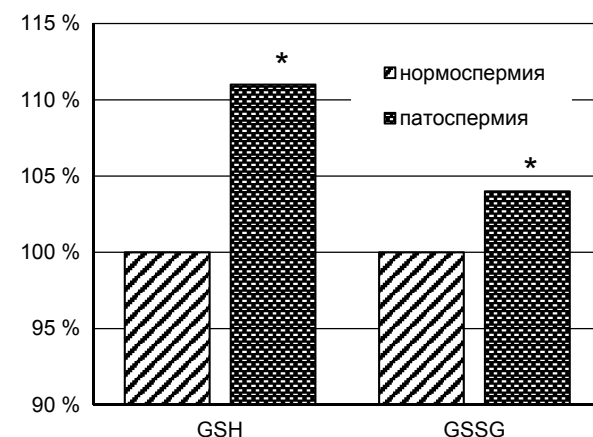


Рис. 5. Концентрации окисленного и восстановленного глутатиона у мужчин бурятской популяции с нормозооспермией и патозооспермией.

Fig. 5. Concentrations of oxidized and reduced glutathione in men Buryat population with normozoospermia and pathozoospermia.

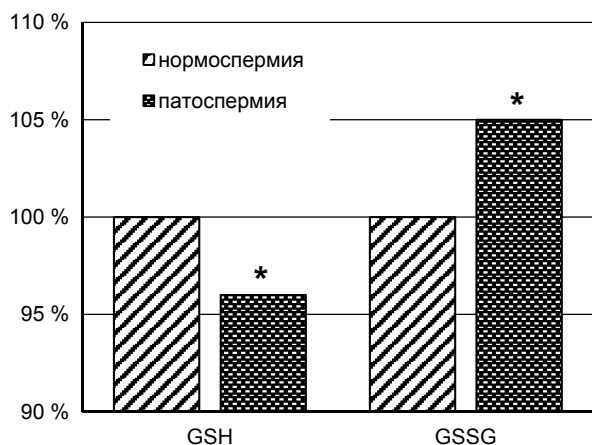


Рис. 6. Концентрации окисленного и восстановленного глутатиона у мужчин русской популяции с нормозооспермией и патозооспермией.

Fig. 6. Concentrations of oxidized and reduced glutathione in men Russian population with normozoospermia and pathozoospermia.

Окислительный стресс является первичной причиной или одним из основных звеньев патогенеза большинства заболеваний, в том числе и мужского бесплодия. Нарушение необходимого баланса между про- и антиоксидантами приводит к накоплению высокотоксичных продуктов процессов окисления. Сдвиг равновесия в сторону окисления можно рассматривать как признак активации и истощения тиолдисульфидной системы, отражающей общую динамику адаптивного процесса [4, 8].

Полученные данные свидетельствуют о нарушении соотношения между уровнем свободных радикалов и активностью антиоксидантной защиты у мужчин с патозооспермией как русской, так и бурятской популяций, а также о разной степени активности метаболических процессов у инфертильных мужчин разных этнических групп.

**ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES**

1. Безруков Е.А., Проскура А.В. Влияние факторов окружающей среды и образа жизни на репродуктивный потенциал мужчины // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 133–140.

Bezrukov EA, Proskura AV. (2016) Influence of environmental factors and lifestyle on reproductive potential of men [Vliyaniye faktorov okruzhayushchey sredy i obraza zhizni na reproduktivnyy potentsial muzhchiny]. *Problemy reproduksii*, 22 (5), 133-140.

2. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В., 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. – С. 51–56.

Bozhedomov VA, Gromenko DS, Ushakova IV, Toroptseva MV, Galimov SN, Aleksandrova LA, Teodorovich OV, Sukhikh GT. (2009) Oxidative stress of spermatozoa in pathogenesis of male infertility [Oksidativnyy stress spermatozoidov v patogeneze muzhskogo besplodiya]. *Urologiya*, (2), 51-56

3. Божедомов В.А., Ушакова И.В., Спорш Е.А., Рохликов И.М., Липатова Н.А. Роль гиперпродукции активных форм кислорода в мужском бесплодии и возможности антиоксидантной терапии (обзор литературы) // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, № 7. – С. 51–56.

Bozhedomov VA, Ushakova IV, Sporish EA, Rokhlikov IM, Lipatova NA. (2012) The role of overproduction of reactive oxygen species in male infertility and the possibility of antioxidant therapy (review of literature) [Rol' giperproduksii aktivnykh form kisloroda v muzhskom besplodii i vozmozhnosti antioksidantnoy terapii (obzor literatury)]. *Consilium Medicum*, 14 (7), 51-56.

4. Быкова М.В., Титова Н.М., Маркова Е.В., Светлаков А.В. Про/антиоксидантный статус в сперматозоидах и семенной плазме мужчин при патозооспермии // Проблемы репродукции. – 2008. – № 3. – С. 63–67.

Bykova MV, Titova NM, Markova EV, Svetlakov AV. (2008). Pro/antioxidant status in the spermatozoa and seminal plasma of men with patospermia [Pro/antioksidantnyy status v spermatozoidakh i semennoy plazme muzhchin pri patospermii]. *Problemy reproduksii*, (3), 63-67.

5. Дискуссионный сателлитный симпозиум. Окислительный стресс как причина мужского бесплодия. Ведение бесплодной пары // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 32. – С. 58–62.

Discussion satellite symposium. Oxidative stress as a cause of male infertility. The management of the infertile couple. (2014) [Diskussionnyy satellitnyy simpozium. Okislitel'nyy stress kak prichina muzhskogo besplodiya. Vedeniye besplodnoy pary]. *Effektivnaya farmakoterapiya*, (32), 58-62.

6. Карельская Л.П. Репродуктивное здоровье мужчин как медико-социальная проблема // Медико-социальные и психологические аспекты безопасности промышленных агломераций: Матер. Междунар. науч.-практ. конф. (Екатеринбург, 16–17 февраля 2016 г.). – 2016. – С. 21–27.

Karelskaya LP. (2016). Male reproductive health as a health and social problem [Reproduktivnoe zdorov'e muzhchin kak mediko-sotsial'naya problema]. *Mediko-sotsial'nye i psikhologicheskie aspekty bezopasnosti promyshlennykh aglomeratsiy: Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (Ekaterinburg, 16-17 fevralya 2016 g.)*, 21-27.

7. 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.

Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA. (2012). Features state of the antioxidant system in healthy individuals major ethnic groups of the Baikal region [Osobennosti sostoyaniya antioksidantnoy sistemy u zdorovykh lits osnovnykh etnicheskikh grupp Pribaykal'ya]. *Voprosy pitaniya*, 81 (3), 46-51.

8. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Курашова Н.А., Баирова Т.А. Причины и факторы риска мужской инфертильности // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70. – № 5. – С. 579–584.

Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Kurashova NA, Bairova TA. (2015). Causes and risk factors of male infertility [Prichiny i faktory riska muzhskoy infertil'nosti]. *Vestnik RAMN*, 70 (5), 579-584.

9. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А., Долгих М.И., Лабыгина А.В., Дашиев Б.Г., Даржаев З.Ю. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у практически здоровых мужчин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – Т. 3. – С. 134–137.

Kolesnikova LI, Kurashova NA, Grebenkina LA, Dolgikh MI, Labygina AV, Dashiev BG, Darzhaev ZY. (2012). The features of processes of lipid peroxidation and antioxidant protection in healthy men [Osobennosti protsessov perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoy zashchity u prakticheski zdorovykh muzhchin]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*, 3, 134-137

10. Ломтева С.В., Савикина К.Г., Шестель А.Н., Сагамонова К.Ю., Шкурят Т.П. Окислительный стресс и мужская репродуктивная система // Валеология. – 2015. – № 1. – С. 59–67.

Lomteva SV, Savikina KG, Shestel AN, Sagamonova KY, Shkurat TP. (2015). Oxidative stress and male reproductive system [Okislitel'nyy stress i muzhskaya reproductivnaya sistema]. *Valeologiya*, (1), 59-67.

11. Усупбаев А.Ч., Стамбекова К.Н., Рысбаев Б.А., Урмат А.У., Турдумаматов У.Н., Мамедов З.З. Репродуктивное здоровье мужчин, проживающих в различных условиях республики Кыргызстан // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 50–52.

Usupbaev AC, Stambekova KN, Rysbaev BA, Urmat AU, Turdumamatov UN, Mamedov ZZ. (2016). The reproductive health of men living in various conditions of the Republic of Kyrgyzstan [Reproductivnoe zdorov'e muzhchin, prozhivayushchikh v razlichnykh usloviyakh

respubliki Kyrgyzstan]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*, 17 (3), 50-52.

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

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

13. Agarwal A, Roychoudhury S, Sharma R, Gupta S, Majzoub A, Sabanegh E. (2017). Diagnostic application of oxidation-reduction potential assay for measurement of oxidative stress: clinical utility in male factor infertility. *Reprod Biomed Online*, 34 (1), 48-57.

14. Brody SA. Мужское бесплодие и окислительный стресс: роль диеты, образа жизни и пищевых добавок // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. – № 3. – С. 33–41.

Brody SA. (2014). Male infertility and oxidative stress: role of diet, lifestyle and nutritional supplements [Muzhskoe besplodie i okislitel'nyy stress: rol' diety, obraza zhizni i pishchevykh dobavok]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*, (3), 33-41.

15. Roychoudhury S, Sharma R, Sikka S, Agarwal A. (2016). Diagnostic application of total antioxidant capacity in seminal plasma to assess oxidative stress in male factor infertility. *J Assist Reprod Genet*, 33 (5), 627-635.

16. Tremellen K. (2008). Oxidative stress and of male infertility. *Hum Reprod Update*, 14 (3), 243-258.

17. Zini A, Libman J. (2014). Oxidative stress and male infertility. *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants*. Heidelberg, 2815-2833.

Сведения об авторах

Information about the authors

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

Kurashova Nadezhda Aleksandrovna – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of Reproduction Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; tel./fax (3952) 20-76-36, (3952) 20-73-67; e-mail: nakurashova@yandex.ru)

Гребенкина Людмила Анатольевна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Grebenkina Lyudmila Anatolyevna – Doctor of Biological Sciences, Chief Research Officer at the Laboratory of Reproduction Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Долгих Мария Игоревна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Dolgikh Mariya Igorevna – Candidate of Biological Sciences, Research Officer at the Laboratory of Reproduction Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems

Натяганова Лариса Викторовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Natyaganova Larisa Viktorovna – Candidate of Biological Sciences, Research Officer at the Laboratory of Reproduction Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems

Дашиев Баир Гомбоевич – кандидат медицинских наук, врач уролог-андролог, Центр репродуктивной медицины и планирования семьи, ГАУЗ «Республиканский перинатальный центр» (670031, г. Улан-Удэ, ул. Солнечная, 4а; тел./факс (3012) 37-07-21)

Dashiyev Bair Gomboevich – Candidate of Medical Sciences, Urologist-Andrologist, Center of Reproductive Medicine and Planned Parenthood, Republican Perinatal Center (670031, Ulan-Ude, ul. Solnechnaya, 4a; tel./fax (3012) 37-07-21)