

Н.А. Курашова

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У МУЖЧИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

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

В обзоре литературы приведена характеристика изменений процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови и семенной жидкости мужчин репродуктивного возраста при различных патологических состояниях. Анализ полученных данных обследования мужчин с различными нарушениями репродуктивной системы свидетельствует об изменении показателей системы «пероксидация липидов-антиоксидантная защита».

Ключевые слова: мужчины, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита

FEATURES OF OXIDATIVE STRESS IN VARIOUS PATHOLOGICAL CONDITIONS IN MEN OF REPRODUCTIVE AGE

N.A. Kurashova

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

In a review of the literature shows the data from studies of changes of lipid peroxidation and antioxidant protection in blood and semen of men of reproductive age in various pathological conditions. The analysis of survey data of men with various disorders of the reproductive system indicates a change in the indices of lipid peroxidation, antioxidant protection, indicating that the development of their oxidative stress.

Key words: men, lipid peroxidation, antioxidant protection

Проблема мужского репродуктивного здоровья по-прежнему находится в центре внимания многочисленных исследователей и является актуальной в современной медицине.

В последние годы неизмеримо возрос интерес к клиническим аспектам исследования процесса перекисного окисления липидов. Это во многом обусловлено тем, что дефект в указанном звене метаболизма способен существенно снизить резистентность организма к воздействию на него неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, а также создать предпосылки к формированию, ускоренному развитию и усугублению тяжести течения различных заболеваний жизненно важных органов. Известно, что в развитие разнообразных по генезу расстройств репродуктивной функции у мужчин вовлечены нарушения метаболизма активных форм кислорода (АФК), которые определяются как ионы кислорода, свободные радикалы и пероксиды. Они образуются в сперме и лейкоцитах, присутствующих в сперме, и, во-первых, повреждают мембрану сперматозоидов, приводя к снижению подвижности сперматозоидов и их способности к слиянию с ооцитом, а во-вторых, могут повреждать ДНК сперматозоидов [2, 28]

В последние годы ряд исследований посвящен роли окислительного стресса, который характеризуется повышенной продукцией АФК, приводящей к нарушению качества семенной жидкости мужчин при нарушении фертильности. Отмечается выраженная тенденция снижения качественных и количественных характеристик семенной жидкости у мужчин. Поскольку сперматогенез является сложным, крайне чувствительным процессом клеточной дифференциации, в регуляции которого участвуют

различные системы организма, нарушения в каждом из звеньев, воздействующих на процесс сперматогенеза, в конечном итоге отражаются на параметрах эякулята — его объеме, количестве и качестве сперматозоидов, их подвижности, морфологической полноценности [14].

В норме образование АФК сбалансировано действием различных антиоксидантных систем, однако при патологии имеет место избыток АФК, поражающих чувствительные к окислительному стрессу клетки сперматогенеза [24, 26].

С одной стороны избыток свободных радикалов и вызванный ими окислительный стресс может отрицательно влиять на сперматогенез, а с другой — нормальное функционирование сперматозоидов требует присутствия физиологических количеств активных форм кислорода (АФК) [16, 17]. Наблюдается корреляция между генерацией АФК и антиоксидантной активностью сперматозоидов и сочетанием нарушения данных показателей с мужским бесплодием [25]. В этой связи исследование состояния реакций перекисного окисления липидов и систем регуляции их активности является актуальным и позволит подойти к пониманию патогенетических особенностей окислительного гомеостаза при различных нарушениях репродуктивной функции у мужчин.

В связи с вышеизложенным изучение особенностей изменений процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при различных патологических состояниях у мужчин репродуктивного возраста в настоящее время остается актуальным.

Среди причин, приводящих к повышению продукции АФК, выделяют возраст, образ жизни

(курение, избыточный вес, нехватка витаминов-антиоксидантов и др.), воспаление, варикоцеле, сахарный диабет (СД) и многие другие [15], но роль каждой из них в развитии оксидативного стресса у мужчин требует уточнения. Одним из возможных факторов, отрицательно влияющих на процессы липопероксидации, может являться ожирение. Существуют данные, свидетельствующие о том, что ожирение влияет почти на все параметры спермограммы. Ряд авторов [6, 21, 23, 26] показали, что у мужчин с избыточной массой тела снижены концентрация, подвижность и количество морфологически нормальных форм сперматозоидов. Также ожирение играет главную неблагоприятную роль в формировании метаболического синдрома, который, в свою очередь, приводит к возникновению сахарного диабета II типа, мочекаменной болезни, развитию артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, повышению уровня холестерина, триглицеридов в крови. Разумеется, не все компоненты метаболического синдрома встречаются одновременно. Каким фенотипом проявится метаболический синдром, зависит от взаимодействия факторов внешней среды и генетической предрасположенности.

Интерес к данной проблеме также обусловлен выраженной зависимостью особенностей метаболических нарушений от этнической принадлежности. По результатам ретроспективного анализа мужчин репродуктивного возраста с избыточной массой тела, русской национальности из бесплодных семейных пар, установлено низкое содержание субстратов и продуктов пероксидации, а также снижение уровня ретинола, β -токоферола и содержания восстановленного глутатиона (GSH) по сравнению с фертильными мужчинами. У мужчин бурятской национальности с ожирением и бесплодием отмечены значимые высокие концентрации ТБК-активных продуктов и низкий уровень активности супероксиддисмутазы, что свидетельствует об активации процесса ПОЛ, поскольку отсутствие достаточного количества антиоксидантов не позволяет антиоксидантной системе реализовать свои защитные функции. В результате исследования установлено, что у русских мужчин с бесплодием и ожирением русской популяции общая антиоксидантная активность (АОА) крови значимо выше, чем у мужчин бурятской популяции. Эти изменения соответствуют состоянию окислительного стресса и могут возникать в организме в тех случаях, когда скорость образования свободных радикалов превышает нейтрализующую способность компонентов системы антиоксидантной защиты организма [7].

Б.Г. Дашиевым приведены данные, что у пациентов русской и бурятской популяций с патозооспермией по сравнению с фертильными мужчинами отмечается снижение уровня первичных продуктов и повышение конечных продуктов липопероксидации. При сравнении показателей системы АОЗ среди пациентов русской и бурятской популяций установлено, что активность СОД и уро-

вень восстановленного глутатиона (GSH) у мужчин с патозооспермией ниже, чем у фертильных. Также у русских мужчин с патозооспермией выявлены существенно низкие значения β -токоферола, что свидетельствует о срыве антиоксидантной защиты и характеризуется развитием синдрома липопероксидации разных компонентов клеток и тканей, что может привести к следующим изменениям: повреждению мембран, инаktivации или трансформации ферментов, подавлению деления клеток, накоплению в клетке инертных продуктов полимеризации [1]. Помимо недостатка β -токоферола отмечается уменьшение соотношения GSH/GSSG, тогда как у бурят с патозооспермией наблюдается повышение общей антиоксидантной активности [5]. Полученные данные свидетельствуют о нарушении про- и антиоксидантного баланса мужчин с патозооспермией, как русской, так и бурятской популяций и свидетельствуют о разной степени активности метаболических процессов у мужчин разных этнических групп.

Давно признано, что сахарный диабет оказывает неблагоприятное влияние на мужскую фертильность, воздействуя как на сперматогенез, так и на эректильную функцию. Большинство исследователей утверждают, что у мужчин с СД I типа нарушения углеводного обмена сопровождаются инициацией процессов ПОЛ и накоплением основных продуктов липопероксидации, оказывающих токсическое влияние на клетки, что дает основание предполагать одну из ведущих ролей процесса липопероксидации в патогенезе заболевания и формирования сосудистых осложнений [11, 12]. Однако другие исследователи не выявили существенной разницы в содержании липоперексидов у больных СД I типа с осложнениями и без них. Так же показано, что содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови больных не приводит к усилению процессов ПОЛ в мембране эритроцитов [12]. Исследования Л.В. Беленькой [3] показали, что у мужчин с СД I типа и патозооспермией наиболее значимыми показателями явилось увеличение ТБК-активных продуктов на 50 % и снижение на 32 % общей АОА крови по сравнению с практически здоровыми мужчинами с реализованной репродуктивной функцией. Активация процессов ПОЛ у пациентов с СД I типа приводит к дисбалансу системы «ПОЛ — АОЗ», который выражается в снижении величины общей АОА крови. Установлено сохранение активности СОД на уровне величин контроля. Поддержание активности СОД у этих пациентов происходит в условиях интенсивного гликирования ферментного белка, нарушающего его нативную структуру [10]. В связи с этим автор предполагает, что стабильный уровень реакции дисмутации супероксида обеспечивают неповрежденные гликированием молекулы фермента за счет повышения своей функциональной активности [3]. Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что активация процессов ПОЛ у больных СД I типа происходит на этапе образования ТБК-активных продуктов и снижения общей АОА

крови на фоне стабилизации активности СОД и системы глутатиона. Далее показано, что у мужчин с СД I типа с патоспермией повышение субстратов с ненасыщенными двойными связями, активация их перекисидации на этапе образования конечных продуктов окисления сопровождается снижением общей АОА крови и более высоким содержанием ретинола, что могло быть следствием проводимой витаминотерапией осложнений. Также у мужчин с СД I типа и патоспермией установлен более высокий коэффициент соотношения GSH/GSSG по сравнению с мужчинами с СД I типа и нормоспермией и практически здоровыми мужчинами, что является компенсаторным механизмом, направленным на частичное сдерживание повреждающего воздействия продуктов ПОЛ на сперматогенез. Таким образом, оценку характера взаимоотношений в системе «ПОЛ — АОЗ» у мужчин с СД I типа и нарушением сперматогенеза, свидетельствующую о различных вариантах окислительного стресса, необходимо учитывать при разработке способов коррекции и профилактики репродуктивных нарушений у мужчин.

По данным исследования А.В. Сафроненко у мужчин с патоспермией наблюдается снижение уровня субстратов с ненасыщенными двойными связями, повышение первичных продуктов липоперекисидации в крови по сравнению с фертильными мужчинами. Первичные продукты ПОЛ, как правило, являются очень неустойчивыми веществами и легко подвергаются дальнейшим превращениям с образованием более стабильных компонентов окисления: альдегидов, кетонов, низкомолекулярных кислот [9], вследствие чего отмечается широкий диапазон их изменений. Уровень промежуточных продуктов в сыворотке крови мужчин с патоспермией значимо выше по сравнению с контрольной группой [13]. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об активации процесса липоперекисидации у мужчин с патоспермией.

В работах М.В. Быковой приводятся данные, которые позволяют сделать выводы о различии в про- и антиоксидантном статусе сперматозоидов при различных видах патоспермии. Об этом свидетельствует повышение уровня первичных продуктов липоперекисидации и существенное изменение активации СОД и каталазы. Эти биохимические особенности отражаются на функциональных особенностях сперматозоидов [4].

Существуют данные об изучении механизма повреждения сперматозоидов при инфекционном процессе, которые свидетельствуют о том, что активный кислород под влиянием инфекций оказывает негативное действие на подвижность сперматозоидов. При инфекциях усиливаются процессы ПОЛ практически во всех тканях мужской мочеполовой системы, что приводит к разрушению клеточных мембран, снижению рецепции местных тканевых гормонов, нарушению экспрессии рецепторов андрогенов в тестикулах, снижению обеспеченности тканей кислородом и активности

антиоксидантных систем [20]. Доказано также, что спермальный окислительный стресс приводит к перекисидному повреждению плазматической мембраны и потере целостности ДНК сперматозоидов [22, 27]. В частности установлено наличие окислительного стресса в сперме пациентов с простатитом, когда происходит накопление АФК с активацией свободнорадикального окисления и у мужчин с инфекцией вторичных половых органов, которая обусловлена, с одной стороны, повышением уровня свободных радикалов, с другой — подавлением общей антиоксидантной способности [19]. На фоне трихомонадной инфекции воспалительные заболевания мочеполового тракта активируют процессы ПОЛ уже на самых ранних стадиях заболевания независимо от локализации воспалительного процесса и способствуют дисбалансу про- и антиоксидантных систем [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что в зависимости от патологического состояния у мужчин репродуктивного возраста процессы липоперекисидации имеют свои особенности. Проведенные исследования установили, что активация процессов ПОЛ может являться как следствием, так и причиной различных метаболических изменений в организме. В целом, анализ полученных данных обследования мужчин с различными нарушениями репродуктивной системы свидетельствует об изменении показателей системы ПОЛ — АОЗ и подтверждает развитие у них окислительного стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобырев В.Н. // Пат. физиология. — 1989. — № 5. — С. 90 — 94.
2. Божедомов В.А., Лоран О.Б., Сухих Г.Т. Этиология и патогенез мужского аутоиммунного бесплодия. Часть 2 // Андрология и генитальная хирургия. — 2001. — № 1. — С. 78 — 87.
3. Беленькая Л.В. Закономерности изменения функционирования системы нейроэндокринной регуляции и особенности окислительного стресса у больных сахарным диабетом 1 типа с различным статусом сперматогенеза: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2010. — 22 с.
4. Быкова М.В., Титова Н.М., Маркова Е.В., Светлаков А.В. Про-/антиоксидантный статус в сперматозоидах и семенной плазме мужчин при патоспермии // Проблемы Репродукции. — 2008. — № 3. — С. 63 — 67.
5. Дашиев Б.Г. Некоторые закономерности и механизмы нарушений репродуктивной функции у мужчин различных этнических групп в Республике Бурятия: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2011. — 26 с.
6. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А. Метаболические аспекты нарушения репродуктивного здоровья у мужчин // VII Российский конгресс «Мужское здоровье» с международным участием: сб. науч. тр. — Ростов-на-Дону, 2011. — С. 277 — 279.

7. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А. и др. Особенности окислительного стресса у мужчин разных этнических групп с ожирением и бесплодием // *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* — Владивосток, 2011 — Т. 44, № 1. — С. 38—41.
8. Колесникова Л.И., Власов Б.Я., Неронова Н.А. Состояние репродуктивной функции, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией // *Фундаментальные исследования.* — № 1. — 2011. — С. 76—81.
9. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия. — М.: Мир, 2000. — 469 с.
10. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: пособие для врачей — 2-е изд., испр. и доп. — М.: РКНПК МЗ РФ, 2001. — 78 с.
11. Лю Б.Н. Митохондри и кислородно-перекисный механизм старения // *Успехи современной биологии.* — 2002. — № 4. — С. 376—389.
12. Меньщикова Е.Б. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. — М.: Слово, 2006. — 556 с.
13. Сафроненко А.В. Основные изменения элементного и гормонально-метаболического статуса у мужчин с патоспермией: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2008. — 22 с.
14. 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.
15. Чеботарев И.П., Зоркин С.И., Смирнов Е.И. и др. Содержание оксида азота в крови у детей с варикоцеле // *Российский педиатрический журнал.* — 2006. — № 6. — С. 27—29.
16. Agarwal A. et al. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature // *Reprod. Biomed. Online.* — 2004. — Vol. 8 (6). — P. 616—627.
17. Aitken J., Fisher H. Reactive oxygen species generation and human spermatozoa: the balance of benefit and risk // *BioEssay.* — 1994. — Vol. 16. — P. 259—267.
18. Aitken R.J. A free radical theory of male infertility // *Reprod. Fertil. Dev.* — 1994. — Vol. 6. — P. 19—23.
19. Bonde J.P., Ernst E., Jensen T.K. et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 1172—1177.
20. Cavallini G. Male idiopathic oligoasthenozoospermia // *Asian J. Androl.* — 2006. — Vol. 8. — P. 143—157.
21. Depuydt C.E., Bosmans E., Zalata A., Schoonjans F., Comhaire F. The relationship between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection // *J. Androl.* — 1996. — Vol. 17, N 6. — P. 699—707.
22. Guzik D.S., Overstreet J.W., Faktor-Litvak P. et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 1388—1393.
23. Mohamed H. et al. Relationship between ROS production, apoptosis and DNA denaturation in spermatozoa from patients examined for infertility // *Human Reproduction.* — 2004. — Vol. 19, N 1. — P. 129—138.
24. Ochendorf F.R. Infections in the male genital tract and reactive oxygen species // *Hum. Reprod. Update.* — 1999. — Vol. 5. — P. 399—420.
25. Sharma R.K., Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility // *J. Urol.* — 1996. — Vol. 48. — P. 835—850.
26. Slama R., Eustache F., Ducot B. et al. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities // *Hum. Reprod.* — 2002. — Vol. 17. — P. 503—515.
27. Tremellen K. Oxidative stress and of male infertility // *Human Reproduction Update.* — 2008. — Vol. 14, N 3. — P. 243—258.
28. Urata K. et al. Effect of endotoxin-induced reactive oxygen species on sperm motility // *Fertil. Steril.* — 2001. — Vol. 76 (1). — P. 163.

Сведения об авторах

Курашова Надежда Александровна — н.с., ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, к.б.н. (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; тел./факс: (395) 2-20-76-36, 20-73-67; e-mail: nakurashova@yandex.ru)