

**ФГБНУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ
И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»**

На правах рукописи

КУРАШОВА

НАДЕЖДА АЛЕКСАНДРОВНА

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ СИСТЕМЫ
ГЛУТАТИОНА, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПОЛИМОРФИЗМАМИ
ГЕНОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ, ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ
СТРЕССЕ У МУЖЧИН РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП С
БЕСПЛОДИЕМ**

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора биологических наук

Научные консультанты:

академик РАН, проф., д.м.н.

Л.И. Колесникова;

д.м.н. **Т.А. Баирова**

Иркутск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У МУЖЧИН: ЭТНИЧЕСКИЙ АСПЕКТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1.1. Репродуктивное здоровье и репродуктивный потенциал мужского населения.....	17
1.2. Медико-демографические проблемы формирования репродуктивного здоровья мужского населения в различных регионах России и за рубежом.....	24
1.2.1. Современные представления о влиянии среды на репродуктивное здоровье мужского населения	28
1.2.2. Окислительный стресс и качество эякулята.....	33
1.2.3. Медико-социальные причины мужского бесплодия.....	40
1.3. Молекулярно-генетические аспекты формирования репродуктивных нарушений у мужчин.....	44
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	57
2.1. Дизайн исследования.....	57
2.1.1. Общая характеристика исследуемых групп.....	57
2.2. Методы исследования.....	62
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	71
3.1.1. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в сыворотке крови и эякуляте фертильных мужчин репродуктивного возраста разных этнических групп.....	71

3.1.2. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови у мужчин репродуктивного возраста с бесплодием различных этнических групп.....	79
3.1.3. Исследование показателей системы липопероксидации и антиоксидантной защиты в эякуляте мужчин с бесплодием различных этногрупп.....	86
3.1.4. Сравнительный анализ изменения функциональных связей компонентов процессов пероксидации липидов и антиоксидантной защиты у мужчин различных этнических групп.....	93
3.2. Ассоциации полиморфных вариантов генов семейства глутатион-S-трансфераз <i>GSTT1</i> , <i>GSTM1</i> и <i>GSTP1</i> с активностью ферментов системы глутатиона в эякуляте мужчин репродуктивного возраста различных этнических групп.....	105
3.2.1. Частота встречаемости аллельных вариантов генов семейства глутатион-S-трансфераз <i>GSTT1</i> , <i>GSTM1</i> и <i>GSTP1</i> у здоровых молодых мужчин и у мужчин с бесплодием, проживающих в Восточной Сибири.....	118
3.3. Анализ межгенного взаимодействия полиморфных вариантов генов <i>GSTP1</i> (<i>Ile105Ile</i> , <i>Ile105Val</i>), <i>GSTP1</i> (<i>Ala114Ala</i> , <i>Ala114Val</i>), <i>GSTT1</i> (<i>0/0</i> , <i>+/+</i>), <i>GSTM1</i> (<i>0/0</i> , <i>+/+</i>) в разных этнических группах мужчин с бесплодием.....	128
3.4. Комплексная оценка генетико-биохимических факторов риска развития нарушений репродуктивного здоровья и бесплодия у мужчин репродуктивного возраста различных этнических групп.....	135
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	141
ВЫВОДЫ.....	165

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	168
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	169
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	239

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Одним из факторов, которые характеризуют индивидуума как физически здорового человека, является сохранение репродуктивного здоровья (Колесников С.И., 2010; Данишевский К.Д., 2013). Здоровье человека формируется в результате сложного взаимодействия наследственно-конституциональных особенностей организма с внешней средой и обществом. В настоящее время наблюдается стремительное ухудшение качества мужского репродуктивного здоровья в различных регионах и странах (Осадчук Л.И., 2012, 2014; Atig F., 2012; Totonchi M., 2012; Serrano T., 2013; Rolland M., 2013; Rao M., 2015; Kolesnikova L.I., 2015). Расшифровка причин и движущих механизмов этого процесса, а также поиск маркеров формирующихся патологий – актуальная проблема в аспекте долгосрочного прогнозирования здоровья человеческой популяции и его демографических трендов. На современном этапе всё больший интерес приобретает исследование адаптационно-компенсаторных механизмов в различных экологических и природно-климатических условиях с учетом этнических особенностей, что является приоритетным медико-биологическим научным направлением в ближайшее столетие. Эта актуальность, с одной стороны, связана с раскрытием основных особенностей функционирования систем организма в норме и при патологических состояниях, а с другой – решением ряда важнейших медико-биологических задач в аспекте долгосрочного прогнозирования здоровья человеческой популяции. Многие авторы справедливо отмечают, что для корректных выводов необходимо учитывать этническую принадлежность обследуемых, климато-географические особенности местности проживания, особенности контингента обследуемых (доноры, пациенты клиник), длительность воздержания перед исследованием, колебания показателей эякулята, связанные с биоритмами, а также культурные факторы, например образ жизни, уровень социального

стресса, которые определяют региональную изменчивость репродуктивных параметров (Гончарова Н.Н., 2012; Радченко О.Р., 2012; Miyamoto T., 2012; Mendez D., 2013; Serrano T., 2013; Albert O., 2013; Axelsson J., 2013; Jensen T., 2014; Даренская М.А., 2014).

Тревожным ростом числа бесплодных браков характеризуются последние годы: практически каждая 7–8 пара, так или иначе, сталкивается с этой проблемой (Вареник А.А., 2003; Ваганова Л.И., 2007; Сурмач М.Ю., 2007; Гончарова Н.Н., 2013; Овсянникова Т.В., 2015; Anawalt B., 2013; Barnes L., 2014; Agarwal A.A., 2015), при этом 40–50 % бесплодия в браке приходится на долю мужского фактора (Лебедев Н.Б., 2009; Тимченко В.Н., 2007; Кириленко Е.А., 2007; Сутурина Л.В., 2008; Лельчук С.А., 2009; Archambeault D., 2010; Колесникова Л.И., 2011, 2015; Гончарова Н.Н., 2012; Радченко О.Р., 2012; Jungwirth A., 2013; Черешнев В.А., 2013; Grunewald S., 2013; Тавокина Л.В., 2014; Jensen T., 2013; Agarwal A.A., 2015; Позднякова О.Н., 2015). Репродуктивная функция мужчин является одной из наиболее чувствительных систем организма, тонко реагирующей на различные внешние воздействия. Анализ причин бесплодия, проведенный по данным обращаемости в медицинские учреждения, не дает четкого представления об истинных показателях распространенности и структуры бесплодия (Вареник А.А. 2003; Суплотов С.Н. 2004; Сурмач М.Ю. 2007; Lu J., 2012). Многочисленные исследования (Мазо Е.Б. 2003; Колесникова Л.И. 2010; Осадчук Л.В. 2010, 2011, 2012) показали, что решение андрологических проблем у мужчин представляют собой сложную, а иногда и невыполнимую (в силу запущенности и необратимых изменений) задачу из-за несвоевременности диагностики или неадекватных лечебных мероприятий в детском возрасте (Дзятковская Е.Н., 2002; Колесникова Л.И., 2005; Осипова Е.В. 2006; Тарусин Д.И., 2005; Лельчук С.А., 2009). Причины мужского бесплодия формируются в детском и подростковом возрасте. По данным сводной статистики, примерно 42–46% патологических состояний,

формирующих копулятивную и репродуктивную несостоятельность мужчины, имеют «точку старта» в различных периодах детства, отрочества, юности (Мирский В.Е., 2003; Куинджи Н.Н., 2005; Тер-Аванесов Г.В., 2006; Загарских Е.Ю., 2011).

За последние 20 лет отмечен рост патологии органов репродуктивной системы у мальчиков, юношей, мужчин: наличие репродуктивного риска у каждого пятого юноши, признаков синдрома «неправильного пубертата» у 20% подростков, расширение нозологических форм репродуктивного риска у 30%. Такая динамика наблюдается в крупных промышленных центрах, больших городах (Колесникова Л.И. и др. 2008, 2009, 2010). Большинство отечественных авторов едины во мнении, что анализ причин бесплодия, проведенный по данным обращаемости в медицинские учреждения, не дает четкого представления об истинных показателях распространенности и структуры бесплодия, как на отдельных территориях, так и в Российской Федерации в целом (Вареник А.А., 2003; Журавлева Т.Д., 2003; Суплов С.Н. 2004; Сурмач М.Ю. 2007). Раннее выявление и эффективное лечение патологии затрудняется еще и тем, что у мальчиков жалобы в большинстве случаев отсутствуют. Клинические проявления патологии репродуктивного аппарата мальчиков возникают сравнительно поздно, когда их лечение затруднено, а подчас вовсе невозможно.

Нарушение гаметогенеза у мужчин, состоящих в бесплодном браке, несмотря на многообразие этиологических факторов, является звеном в патогенезе ограниченного числа типовых патологических процессов, которые клинически могут проявляться в виде различных заболеваний, что затрудняет выбор патогенетически обоснованной терапии и является причиной необоснованной полипрагмазии (Шупегин В.В., 2003). Примерно у 25% бесплодных мужчин причину патологии не находят (Громенко Д.С., 2009). Во многом это объясняется недостаточной эффективностью стандартных методов исследования мужской половой сферы.

Известно, что генетические факторы в 30–50% случаев являются причиной различных форм мужской инфертильности (Гончарова Н.Н. и др., 2012; Осадчук Л.В., 2014). Процесс сперматогенеза находится под влиянием точно контролируемого каскада активации и деактивации определенных генов. В настоящее время большое внимание уделяется изучению полиморфных вариантов генов "предрасположенности", которые, в отличие от мутаций, проявляются в фенотипе менее отчетливо, но не всегда нейтральны и часто приводят к появлению продуктов обмена с измененными физико-химическими свойствами и параметрами функциональной активности (Баранов В.С., 2009). Особую актуальность приобретает возможность идентификации в различных популяциях специфичных генов и средовых факторов, взаимодействие которых формирует норму реакции устойчивости человека и его адаптацию к изменяющейся среде обитания (Ahsan H., 2003; Полоников, А. В., 2008). В этой связи наиболее подходящими генетическими маркерами для исследований являются полиморфные варианты генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, экспрессия которых, в отличие от других классов генов, непосредственно регулируется влияниями средовых факторов химической природы (И.С. Полякова, 2011). Генетическое тестирование в досимптоматический период дает возможность выявить существующие в геноме наследственные тенденции к развитию будущих болезней и, исходя из современного врачебного опыта, наметить пути их ранней профилактики.

В патогенезе заболеваний органов репродуктивной системы существенное значение имеют неспецифические процессы, протекающие на клеточном уровне (Барабой В.А. и др. 1992, Сутурина Л.В., 2001, Ниаури Д.А. и др. 2005; Гребенкина Л.А., 2013; Даренская М.А., 2014). Среди многих причин, нарушающих репродуктивное здоровье мужчин, большое значение имеет индивидуальная чувствительность организма к воздействию вредных факторов окружающей среды, которая, наряду с другими

системами, определяется состоянием процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активностью антиоксидантной системы (Lavranos G., 2012; Levant R., 2014). Процессам ПОЛ придают большое значение в нарушении жизнедеятельности клеток и молекулярных механизмов, что связано с образованием свободных радикалов, повреждающих структуру и функцию мембран (Владимиров Ю.А., 1972, 2000; Меньшикова Е.Б., 2006; Колесникова Л.И., 2010; Lipinski B., 2012). Под влиянием промежуточных и конечных продуктов ПОЛ биомембраны обогащаются холестерином, становятся ригидными, пористыми, изменяется форма клетки, при этом усиливается их микровязкость и ограничивается подвижность отдельных участков. Это, в свою очередь, приводит к снижению проницаемости мембран для электролитов, ионов и кислорода (Ишутина Н.А., 2012). Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты представляют собой единую систему, обеспечивающую клеточный гомеостаз на оптимальном для организма уровне и являющуюся одним из регуляторных механизмов обмена веществ. Однако, изучение этих процессов пока не нашло широкого применения как в диагностике, так и в терапии (Владимиров Ю.А., 1972, Суханова Г.А., Серебров В.Ю. 2000, Крыжановский Г.Н. 2002, Зенков Н.К. и др. 2003).

На сперматогенез избыток свободных радикалов и вызванный ими окислительный стресс, с одной стороны, может влиять отрицательно, а с другой - нормальное функционирование сперматозоидов требует присутствия физиологических количеств активных форм кислорода (АФК) (Божедомов В.А., 2009; Lavranos G., 2012; Clune M., 2012; Ломтева С.В., 2015). В избыточном количестве АФК могут инициировать нарушения в сперматозоидах путем индукции оксидативного повреждения клеточных липидов, протеинов и ДНК, что является одним из механизмов патогенеза мужского бесплодия (Griveau J.F., 1997; Kemal Duru N., 2000; Consales C., 2014; Kläver R., 2014).

Организацию первичной профилактики мужских репродуктивных проблем необходимо рассматривать как систему мероприятий, направленных, в первую очередь, на повышение неспецифической резистентности организма. Для проведения дифференцированной работы необходимо координировать профилактические мероприятия в конкретном регионе, а также организовать взаимодействие со всеми контингентами - мальчики-дети, мальчики-подростки, юноши, мужчины. При этом следует учитывать специфику региональных условий (климатогеографических, демографических, социально-экономических и т.д.).

Учитывая патогенетическую значимость дисбаланса оксидантной и антиоксидантной систем в обеспечении общего гомеостаза организма, при прогрессировании различных заболеваний необходимо своевременно диагностировать проявления окислительного стресса. Все вышеизложенное свидетельствует о несомненной актуальности исследования состояния реакций перекисного окисления липидов и систем регуляции их активности при прогрессирующем снижении репродуктивного потенциала мужского населения различных возрастных периодов европеоидной и азиатской расы, что позволит подойти к пониманию патогенетических особенностей окислительного гомеостаза при нарушениях репродуктивной функции у мужчин. В связи с тем, что охрана репродуктивного здоровья мужчин требует усиленного внимания и дальнейшей дифференциации подходов к вопросам здорового образа жизни, и была сформулирована цель настоящего исследования.

Цель исследования: установить закономерности изменения компонентов системы глутатиона, ассоциированные с полиморфизмами генов биотрансформации, при окислительном стрессе у мужчин монголоидов и европеоидов для раннего прогнозирования репродуктивных нарушений.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности показателей интенсивности процессов липопероксидации и антиоксидантного статуса в сыворотке крови и эякуляте у практически здоровых мужчин европеоидов и монголоидов.
2. Определить наиболее информативные показатели интенсивности процессов липопероксидации и антиоксидантного статуса в сыворотке крови и эякуляте у мужчин европеоидов и монголоидов с бесплодием.
3. Установить корреляции показателей интенсивности процессов липопероксидации и антиоксидантного статуса в сыворотке крови и эякуляте у практически здоровых европеоидов и монголоидов и пациентов с бесплодием.
4. Провести сравнительную оценку параметров системы глутатиона в сыворотке крови и эякуляте у мужчин с бесплодием и у фертильных мужчин европеоидов и монголоидов.
5. Сравнить частоту аллельных вариантов генов семейства глутатион-S-трансфераз *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* у мужчин с бесплодием и у мужчин без репродуктивных нарушений разных этнических групп.
6. Установить взаимосвязь параметров системы глутатиона с аллельными вариантами генов семейства глутатион-S-трансфераз *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* у мужчин с бесплодием и у мужчин без репродуктивных нарушений в зависимости от этнической принадлежности.
7. Оценить вклад полиморфных вариантов генов II фазы системы биотрансформации ксенобиотиков (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*) в формирование и развитие инфертильности у мужчин европеоидов и монголоидов.
8. Выявить наиболее информативные генетико-биохимические критерии оценки риска развития и мониторинга эффективности профилактических мероприятий репродуктивных нарушений у мужчин разных этнических групп.

Научная новизна

Впервые осуществлен комплексный генетико-биохимический анализ вовлеченности полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в формирование мужского бесплодия. Полученные данные позволят расширить представления о состоянии и функционировании процессов пероксидации у мужчин репродуктивного возраста разных этнических групп с учетом полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков.

Полученные данные позволили впервые выявить генетико-биохимические маркеры прогрессирующего снижения репродуктивного потенциала мужского населения различной этнической принадлежности и спрогнозировать риск развития репродуктивных нарушений.

Впервые показана вариативность глутатионовой системы с учетом генетических особенностей индивидуумов, что позволило расширить понимание токсикогенетических молекулярных механизмов развития нарушений репродуктивной функции и разработать маркеры риска развития бесплодия у мужчин разных этнических групп.

Впервые полученные данные об особенностях формирования окислительного стресса в сыворотке крови и эякуляте позволили разработать комплекс мероприятий, которые будут способствовать персонифицированной диагностике, профилактике репродуктивных нарушений у мужского населения русской и бурятской популяций.

Полученные данные позволили установить патогенетическую значимость дисбаланса оксидантной и антиоксидантной систем в обеспечении общего гомеостаза организма мужчин репродуктивного возраста с бесплодием различной этнической принадлежности.

Впервые на основе биоинформационного анализа межгенного взаимодействия генов биотрансформации (*GSTP1*, *GSTT1* и *GSTM1*), оценен вклад каждого изучаемого полиморфизма в генетическую энтропию генов

биотрансформации у с бесплодием различных этнических групп. Впервые с помощью биоинформационного метода выявлен набор полиморфных вариантов генов с максимальным синергичным взаимодействием у европеоидов и монголоидов с бесплодием.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость настоящей работы заключается в том, что изученные специфика состояния системы ПОЛ-АОЗ и выраженность оксидативного стресса в крови и эякуляте отличаются у мужчин с бесплодием различных этнических групп.

Рекомендуется детальное изучение и использование ферментов глутатиондисульфидной системы для проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на нормализацию баланса ПОЛ-АОЗ при мужском бесплодии.

Результаты работы могут быть использованы в дальнейших популяционно-генетических исследованиях для анализа влияния средовых факторов различной природы на генетические особенности популяций, в том числе связанные и с распространенностью многофакторных заболеваний у населения.

Дифференцированная оценка ферментов глутатиондисульфидной системы и межиндивидуальных различий активности данных ферментов определяются полиморфизмами генов семейства глутатион-S-трансфераз (*GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1*) и могут быть рекомендованы для установления значимых биохимических и молекулярно-генетических маркеров риска формирования бесплодия у мужчин разных этнических групп.

Методология и методы исследования

Использованы клинические, спектрофотометрические и спектрофлуорометрические методы исследования (определение уровня компонентов липидного спектра, субстратов и продуктов липопероксидации, параметров антиоксидантной защиты, показателей углеводного обмена в

крови и эякуляте), метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), статистические методы исследования. Указанные методы были применены при обследовании 522 мужчин репродуктивного возраста основных этнических групп, проживающих на территории Восточной Сибири (европеоидов - на примере русских, монголоидов - на примере бурят).

Положения, выносимые на защиту

1. В крови европеоидов баланс между показателями интенсивности процессов липопероксидации и антиоксидантного статуса сохраняется за счет увеличения общей антиоксидантной активности и содержания низкомолекулярных антиоксидантов; в эякуляте баланс поддерживается активацией системы глутатиона. В крови и эякуляте монголоидов баланс между про- и антиоксидантами поддерживается за счет ферментативного звена антиоксидантной защиты.
2. У европеоидов с бесплодием в эякуляте развивается окислительный стресс, что проявляется в повышении содержания продуктов перекисного окисления липидов, ослаблении антиоксидантной защиты (снижении активности антиоксидантных ферментов и концентрации низкомолекулярных антиоксидантов) и увеличении коэффициента окислительного стресса. У монголоидов бесплодие сопровождается развитием окислительного стресса в крови и эякуляте, интенсивность которого в крови характеризуется повышением содержания конечных продуктов липопероксидации и угнетением ферментативного звена антиоксидантной защиты; в эякуляте - повышением концентрации промежуточных продуктов липопероксидации и снижением активности глутатионзависимых ферментов и содержания низкомолекулярных антиоксидантов.
3. Дисбаланс компонентов системы глутатиона является биохимическим маркером при развитии репродуктивных нарушений у мужчин с бесплодием различных этнических групп. Для европеоидов характерно уменьшение содержания GSH, активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в

крови и эякуляте, для монголоидов - снижение концентрации GSH и активности глутатионредуктазы в крови и эякуляте, глутатионпероксидазы в крови.

4. К универсальным генетико-биохимическим прогностическим маркерам окислительного стресса у мужчин европеоидов с бесплодием следует отнести ассоциации комбинаций полиморфизмов *GSTT1 (0/0) + GSTM1 (0/0)* со снижением содержания GSH в крови, активности глутатион-S-трансферазы в крови и эякуляте; полиморфизмов *GSTP1 (Ile105Val) + GSTP1 (Ala114Val)* со снижением содержания GSH в крови, активности глутатионпероксидазы в крови и эякуляте. У мужчин монголоидов с бесплодием наиболее значимыми маркерами окислительного стресса являются ассоциации полиморфизмов *GSTP1 (Ala114Val) + GSTM1 (0/0)* с угнетением активности глутатионпероксидазы в крови и глутатион-S-трансферазы в эякуляте; полиморфизмов *GSTP1 (Ile105Val) + GSTT1 (0/0)* со снижением активности глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы в эякуляте, концентрации GSH в крови и эякуляте.

Степень достоверности

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом выполненных исследований, с использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета современных статистических компьютерных программ.

Апробация результатов

Материалы диссертации обсуждены и представлены на научных заседаниях ученого совета ФГБНУ "Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека". Основные результаты работы представлены на: Всероссийской научно-практической конференции "Амбулаторно-поликлиническая практика-платформа женского здоровья" (Москва, 2009); Всероссийском конгрессе "Амбулаторно-поликлиническая практика - новые

горизонты" (Москва, 2010); Международной конференции ВСГАО (Иркутск, 2010); Международной научно-практической конференции «Физиологические механизмы адаптации человека» (Тюмень, 2010); шестой Международной Крымской конференции «Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии» Судак, Крым, 2010); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики метаболического синдрома» (Владивосток, 2011); V Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2011); XII Всероссийском научном форуме "Мать и дитя" (Москва, 2011); XVII межгородской конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии», (Санкт-Петербург, 2011); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки» (Ярославль, 2011); VII Российском конгрессе с международным участием "Мужское здоровье" (Ростов-на-Дону, 2011); восьмой Международной крымской конференции "Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии" (Судак, Крым, 2012); XIX российский национальный конгресс "Человек и лекарство" (Москва, 2012); девятой международной крымской конференции «Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии» (Судак, Крым, 2013); XXVI Международном конгрессе «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2013); X Международной научно-практической конференции "Наука и образование - 2013/2014" (Прага, Чехия, 2014); XII Российском конгрессе «Мужское здоровье» (июнь, Казань, 2016); «Всероссийская конференция и Школа-семинар с международным участием “Роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе распространенных патологий”» (сентябрь, Иркутск, 2016).

Личное участие автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении исходных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе, оформлении текста докторской диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 58 работ, в том числе - 34 статьи в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки РФ, 1 монография, получен 1 патент и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 250 страницах, иллюстрирована 25 таблицами и 36 рисунками и состоит из введения, обзора литературы, глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Список цитированной литературы включает 535 наименований, из них 321 - на русском и 214 на иностранном языках.

Глава 1. Современные представления об этиопатогенезе репродуктивных нарушений у мужчин: этнический аспект (обзор литературы)

1.1 Репродуктивное здоровье и репродуктивный потенциал мужского населения

Происходившие в России на протяжении последних 25 лет социально-экономические и политические перемены коснулись демографических процессов и отразились на репродуктивном, сексуальном, миграционном поведении людей, на семейно-брачных отношениях (Короленко А.В., 2014; Вишневский А.Г., 2014; Аполихин О.И., 2015; Топилин М.А., 2015; Рыбальченко С.И., 2015). Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года, утвержденная Указом Президента № 1351 от 9 октября 2007 года, в качестве приоритетных направлений государственной политики определила укрепление репродуктивного здоровья и института семьи, так как от них зависит не только уровень рождаемости, но и жизнеспособность будущих поколений (Баранов А.А., 2009; URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B14_16/Main.htm; URL: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/gosudarstvennyy-doklad-o-ealizatsiigosudarstvennoy-politiki-v-sfere-ohrany-zdorovya-za-2014-god>; URL: <http://base.garant.ru/191961>). Репродуктивное здоровье представляет собой состояние полного физического, умственного и социального благополучия при отсутствии заболеваний репродуктивной системы на всех этапах жизни, включая воспроизводство и гармонию психосоциальных отношений в семье (Данишевский К.Д., 2013). Наряду с репродуктивным здоровьем индикаторами тех или иных изменений в демографической ситуации являются также репродуктивный потенциал населения, репродуктивный потенциал человека, репродуктивные потери и репродуктивное поведение (Сурмач М.Ю., 2007; Кузнецова Н.Н., 2015; Рищук С.В., 2015). По мнению

большинства ученых, репродуктивный потенциал характеризуется соответствующим уровнем соматического и психического состояния здоровья человека, который позволяет ему при достижении социальной зрелости воспроизводить здоровое потомство. Репродуктивный потенциал считается реализованным полностью, если каждая беременность заканчивается родами. Сохранение репродуктивного здоровья населения является важным фактором демографической политики государства. Характерной чертой демографической ситуации в России в последние 15 лет является систематическая убыль абсолютной численности населения, которая происходит вследствие сокращения его воспроизводства, когда численность последующего поколения меньше предыдущего (Короленко А.В., 2014). В современном обществе все чаще вновь образованная семья сталкивается с ситуацией, когда естественное желание воспроизвести потомство оканчивается неудачей. На сегодняшний день от 14 до 20% супружеских пар репродуктивного возраста страдают бесплодием (Шипхинева Т.И., 2005; Леваков С.А., 2010; Калабеков И.Г., 2010; Лабыгина А.В., 2012). На долю мужского бесплодия относят около 40% бесплодных браков (Жебентяев А.А., 2008; Гамидов С.И., 2009, 2014; Щеплев П.А., 2010; Дашиев Б.Г., 2010; Юшко Е.И., 2011; Кошмелев А.А., 2012; Козьменко И.В., 2013; Богданов Ю.А., 2013; Оль Д., 2013; Никифоров О.А., 2014; Колесникова Л.И., 2015; Овсянникова Т.В., 2015).

В настоящее время в стране существует созданная ранее более или менее развитая система мер профилактики и лечения нарушений репродуктивного здоровья, направленная на женскую часть населения, с соответствующей инфраструктурой и производственной базой. Если проблема репродуктивного здоровья детей и подростков женского пола находит своё применение как в программных и распорядительных органах здравоохранения, так и на практике, то система аналогичных мер в отношении подрастающего поколения мужчин только начинает

рассматриваться и воплощаться. Система детской андрологии, в принципе, не представлена сегодня в государственных лечебно-профилактических учреждениях (Баранов А.А., 2014; Казаченко А.В., 2015). Исходя из того, что мальчик – потенциальный отец, необходимо с раннего детства уделять больше внимания его воспитанию в духе здорового образа жизни, включая половое воспитание. Известно, что около 60% заболеваний детского и подросткового возраста могут представлять угрозу фертильности (Поздняк А.О., 2010; Володько Е.А. и др., 2011; Колесникова Л.И., 2013; Загарских Е.Ю., 2011, 2013). За последние 10 лет частота андрологических болезней среди детей всех возрастов увеличилась в 1,5 раза (Каприн А.Д., 2015). По данным Центра детской и подростковой андрологии г. Москвы 21% мальчиков имеет риск репродуктивных нарушений, а 14% – высокий риск бесплодия, у каждого пятого юноши отмечается наличие репродуктивного риска и признаков синдрома «неправильного пубертата», у 30% констатируется расширение нозологических форм репродуктивных нарушений (Лабыгина А.В., 2011; Загарских Е.Ю., 2011, 2013). Более 50% юношей-подростков имеют заболевания, которые в дальнейшем могут ограничить реализацию репродуктивной функции (Рищук С.В., 2010; Лабыгина А.В., 2013). В настоящее время отсутствуют реальные цифры распространенности патологии репродуктивных органов у мальчиков, приводящих к нарушению фертильности, в связи с низким уровнем обращаемости подросткового населения в медицинские учреждения из-за бессимптомного течения многих андрологических заболеваний, отсутствием организации на должном профессиональном уровне медицинских осмотров детского и подросткового населения в дошкольных и школьных учреждениях ввиду недостаточного количества квалифицированных специалистов-андрологов, отсутствием привлечения средств массовой информации для разъяснения родителям необходимости профилактических осмотров детей и подростков (Рищук С.В., 2010; Загарских Е.Ю., 2013). По данным экспертов,

потребность в андрологической помощи у детей и подростков в настоящее время достигает 35-37% (Ефимова Н.В., 2015).

Репродуктивная функция подростков является одной из наиболее чувствительных систем организма, тонко реагирующей на различные внешние воздействия (Лабыгина А.В., 2013; Загарских Е.Ю., 2013; Ефимова Н.В., 2015). Подростковый возраст является определяющим в отношении становления репродуктивной функции, и по данным ряда авторов примерно 58% заболеваний детского и подросткового возраста могут представлять в будущем угрозу фертильности, что может привести к снижению репродуктивного потенциала популяции (Лутов Ю.В., 2008; Боголюбов С.В., 2008). Пубертатный период – одна из стадий процесса, начинающегося с половой дифференцировки и формирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы плода с последующим становлением функциональной активности тестикул и увеличением секреции половых стероидов. Подростковый период является одним из наиболее критических периодов в жизни человека по целому ряду причин. Во-первых, общеизвестно, что формирование и манифестация хронической патологии нередко происходит именно в подростковом возрасте (Колесникова Л.И. и др., 2008; Загарских Е.Ю., 2011; Вербицкая О.Г., 2014). В то же время у подростков не сформированы психологические установки на сознательное отношение к своему здоровью и чрезвычайно низка медицинская активность. Во-вторых, достаточно часто у подростков, особенно имеющих акцентуации характера и психопатии, формируются различные формы девиантного поведения (Дзятковская Е.Н., 2002; Колесникова Л.И. и др. 2003). И, наконец, пубертатный период характеризуется «взрывом» сексуальной активности, обусловленной не только биологическими, но и социокультурными факторами. В этот период формируется половое сознание, поведение и психосексуальная ориентация. Следствием укорочения периода психического и физического развития нередко становится раннее начало

половой жизни, которое в свою очередь порождает целый ряд трудноразрешимых социально-экономических, медицинских и этических проблем. Среди важнейших медицинских проблем прежде всего необходимо указать промискуитет, распространение венерических заболеваний и различного рода скрытых инфекций у детей и подростков, что в дальнейшем может стать следствием серьезных гормональных и нервно-психических расстройств. Существенную роль в нарушении репродуктивного здоровья подрастающего поколения играют инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) (Неронова Н.А., 2008, Онопко В.Ф., 2013; Позднякова О.Н., 2015; Садретдинов Р.А., 2016). За последние пять лет их частота увеличилась в 1,5 раза, причем вклад этих заболеваний в ухудшение репродуктивного здоровья населения составляет более 50% (Аполихин О.И., 2015). Причем нередко имеет место не только сочетание вышеперечисленных причин, но и сочетание их с серьезной хронической, ранее не диагностированной соматической патологией. В нозологическом спектре появилась категория инфекционных заболеваний, ранее не характерных для детского и подросткового возраста (секстрансмиссивные инфекции). Такие нозологические формы требуют специализированного наблюдения у врача – детского и подросткового андролога (Мирский В.Е., 2003). Несомненно, что решение всех медико-социальных и психологических проблем возможно только при наличии комплексного подхода, обеспечивающего максимальную преемственность в работе врачей различных специальностей, оказывающих лечебно-профилактическую помощь детям и подросткам с нарушениями репродуктивной функции, сексуального поведения, с воспалительными заболеваниями, а также с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями половых органов (Сурмач М.Ю., 2007; Костин А.А., 2009; Лабыгина и др. 2013). Исследования последних лет показывают, что именно в подростковом возрасте возникает до 64 % патологических состояний, представляющих непосредственную или опосредованную угрозу репродуктивной функции

мужского организма и формирующих копулятивную и репродуктивную несостоятельность мужчины. Раннее выявление и эффективное лечение любой патологии затрудняется еще и тем, что у мальчиков жалобы в большинстве случаев отсутствуют. Из-за несвоевременности диагностики или неадекватных лечебных мероприятий в детском возрасте, возникающие проблемы андрологического характера у взрослых мужчин и их решение представляют собой сложную, а иногда и невыполнимую (в силу запущенности и необратимых изменений) задачу. Пациенты обращаются к специалисту уже в выраженной стадии расстройств репродуктивной функции, которая в значительно меньшей мере подвержена реабилитации, нежели тот же патологический процесс у ребенка или подростка. С одной стороны, способность детского организма к репарации повреждений несоизмеримо выше, чем у взрослого, так как процессы формирования функции и морфогенеза еще не завершены. С другой стороны, вмешательство врача в патологический процесс, возникающий на фоне незавершенной структурно-функциональной организации, значительно более ответственно, так как предполагает прогнозирование развития не только самого патологического процесса, но и последовательности стадий, отличающих взрослого человека от морфофункционально незрелого ребенка и подростка. На процессы роста и развития могут оказывать влияние многие факторы. Генетические и средовые – наиболее важные из них. Распознать роль генетических факторов очень сложно, гораздо легче выявить средовые влияния, среди которых – плохое питание, дефицит витаминов, двигательные и эмоциональные нагрузки, острые и хронические заболевания, климат и место проживания – все они могут как положительно, так и отрицательно сказываться на росте и развитии организма. Конституциональная задержка роста и пубертата (полового созревания) является наиболее частой формой нарушения созревания у мальчиков, на ее долю приходится приблизительно 60–80 % всех форм задержки развития (Рищук С.В., 2010; Ефимова Н.В.,

2015). В настоящее время отсутствуют государственные программы по охране мужского репродуктивного здоровья и поддержке ответственного отцовства. При этом нет правильно организованной структуры оказания андрологической помощи: к специалисту по месту жительства обращаются лишь 6,3% мужчин. По прогнозам экспертов, в течение ближайших 10 лет численность мужчин в возрасте 18-27 лет сократится более, чем на 1/3 (на 3,8 млн. чел.) (Рыбальченко С.И., 2015). На фоне высокой смертности лиц мужского пола трудоспособного возраста растет и число мужчин с заболеваниями репродуктивной системы (Ярман В.В., 2009; Витязева И.И., 2012; Каприн А.Д., 2015). На сегодняшний день из общего количества урологических больных 78% – это мальчики, юноши, мужчины. Число заболеваний, прямо или опосредованно влияющих на органы репродукции у мужчин, неуклонно растет. Генетически детерминированные пороки развития половой системы и нарушения гаметогенеза, существенно ограничивающие либо делающие невозможным участие мужчины в процессе зачатия, также демонстрируют существенный количественный рост. Причинами мужского бесплодия могут быть врожденные и приобретенные аномалии органов мочеполовой системы, инфекции мочевых и половых путей, повышение температуры в мошонке (варикоцеле), эндокринные нарушения, генетические аномалии и иммунологические факторы (Тимченко В.Н., 2007; Кириленко Е.А., 2007; Сутурина Л.В., 2008; Лельчук С.А., 2009; Archambeault D., 2010; Колесникова Л.И., 2011, 2015; Гончарова Н.Н., 2012; Радченко О.Р., 2012; Jungwirth A., 2013; Черешнев В.А., 2013; Онопко В.Ф., 2013; Grunewald S., 2013; Тавокина Л.В., 2014; Li Y. 2011; Jensen T., 2013; Agarwal A.A., 2015; Позднякова О.Н., 2015).

Таким образом, оценка реального состояния репродуктивного здоровья мужского населения и прогноз его изменений в будущем не только представляет важную научную проблему, но и имеет существенное значение для мониторинга репродуктивного здоровья населения, а также для создания

новых медицинских программ его сохранения и улучшения (Баранов А.А., 2014). Необходимо продолжать исследования наиболее значимых социально-экономических и медико-биологических факторов, определяющих репродуктивное здоровье мужского населения для определения приоритетности диагностических мероприятий при бесплодном браке с учетом структуры и основных механизмов репродуктивных нарушений, а также для оценки эффективности и безопасности современных методов планирования семьи.

1.2 Медико-демографические проблемы репродуктивного здоровья мужского населения в различных регионах России и за рубежом

Решение проблем здоровья населения страны, рождаемости и перспектив демографии – это ключевая задача не только в нашей стране, но и за рубежом (Тер-Аванесов Г.В., 2000; Кулаков В.И., 2006, 2008; Makarow M., 2010; Joffe M., 2010; Nieschlag E., 2010; Zini A., 2011; Anawalt B., 2013; Barnes L., 2014; Agarwal A.A., 2015). 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 факторов, влияющих на рождаемость, среди которых важное место занимает бесплодие (Кулаков В.И., 2008; Почерников Д.Г., 2009; Parekattil S.J., 2012; Гамидов С.И., 2013; Божедомов В.А., 2013; Манушарова Р.А., 2014; Agarwal A.A., 2015). Согласно статистике частота бесплодных браков во многих странах мира колеблется от 8 до 29% (Гончарова Н.Н., 2013; Овсянникова Т.В., 2015; Anawalt B., 2013; Barnes L., 2014; Agarwal A.A., 2015). В Европе бесплодными являются около 10% супружеских пар, в США – 15%, в Канаде – 17%, доля бесплодных браков на территории России варьирует от 8,2 до 19,6%, что превышает критический уровень (15%) и представляет государственную проблему, имея много составляющих – социально-

демографическую, медицинскую, экономическую и другие (Беломестнов С.Р., 2010; Радченко О.Р., 2011, 2012; Тавокина Л.В., 2014, Осадчук Л.В., 2014; Николаев А.А., 2015; Kashanian J., 2015). Увеличилось количество андрологических заболеваний, морфологических нарушений мужской репродуктивной системы, практически вдвое снизилась продукция сперматозоидов у мужчин репродуктивного возраста (Байкошкарлова С.Б., 2009; Ельчанинова С.А., 2009; Сивков А.В., 2011; Eisenberg M.L., 2011; Божедомов В.А., 2013, 2015; Загарских Е.Ю., 2010, 2013, 2014; Alshahrani S., 2013; Носова Г.Г., 2013; Оношко В.Ф., 2013; Поворознюк М.В., 2014; Доста Н.И., 2014; Cocuzza M., 2014; Гамидов С.И., 2015, Белый Л.Е., 2015; Осадчий А.В., 2015).

В соответствии с резолюцией Российского научного конгресса «Мужское здоровье», снижение сексуальной активности регистрируется более чем у одной трети соматически здоровых мужчин молодого и среднего возраста (Боголюбов С.В., 2008; Агасаров Л.Г., 2009). Причиной сложившейся ситуации, вероятно, является комплекс негативных факторов, влияющих на население постиндустриального общества, в числе которых можно отметить рост числа стрессогенных социальных факторов, увеличение количества аномалий развития, неадекватное применение лекарственных средств, алкоголизация населения, табакокурение, наркомания и ряд других факторов (Гончарова Н.Н., 2012; Радченко О.Р., 2012; Miyamoto T., 2012; Mendez D., 2013; Albert O., 2013; Axelsson J., 2013; Jensen T., 2014). Известно, что в 7-9% случаев причиной мужского бесплодия являются нарушения качества спермы (Божедомов В.А., 2008, 2015). Основной определяющей возможностью зачатия ребенка для мужчины служит способность образования полноценных половых клеток – сперматозоидов, а главным условием фертильности спермы является достаточное количество нормальных в структурном отношении сперматозоидов, имеющих

поступательную подвижность (Lewis S., 2008; Barratt C., 2011; Fisch H., 2013).

В одном из первых исследований качества спермы Carlsen E. и соавт. в 1992 году указывали на снижение показателей спермограммы у мужчин, проживающих в различных регионах мира, что выражалось в снижении концентрации сперматозоидов в эякуляте, уменьшении доли подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов. В настоящем исследовании были проанализированы данные с 1938 по 1990 г. и установлено, что концентрация сперматозоидов за указанные 50 лет снизилась с 113 млн/мл до 66 млн/мл, объем эякулята уменьшился с 3,4 до 2,8 мл. В дальнейших исследованиях в 2008 году было подтверждено снижение качества спермы в течение последних десятилетий. Многочисленными эпидемиологическими исследованиями установлены региональные различия в параметрах эякулята (Осадчук Л.И., 2010, 2011, 2012, 2014; Aston K., 2010; Atig F., 2012; Totonchi M., 2012; Serrano T., 2013; Redmond J.B., 2013; Jensen T., 2013; 2014; Rolland M., 2013; Rao M., 2015; Kolesnikova L.I., 2015). Авторы отмечают, что мужчины якутской и славянской этнической принадлежности практически не отличаются по целому ряду репродуктивных и сперматогенных параметров. Обнаружены достоверные отличия в росте – славяне выше, чем якуты, и в объеме эякулята, который выше у славянского этноса по сравнению с якутами. Хорошо документированы географические и этнические различия в концентрации сперматозоидов у мужчин. Установлено, что концентрация сперматозоидов в эякуляте у мужчин Финляндии выше, чем у жителей в других частях Европы (Jorgensen N., 2001, 2006; Aston K., 2010; Jensen T., 2010, 2012, 2013; Rolland M., 2013). Концентрация сперматозоидов в эякуляте достоверно выше у мужчин Шотландии и Финляндии, чем у мужчин Японии. Кроме этого, у японцев по сравнению с европейцами снижено общее количество сперматозоидов, ниже процент подвижных сперматозоидов и процент морфологически нормальных сперматозоидов (Iwamoto T., 2006).

Этнических различий в показателях мужской фертильности у бурят и русских, проживающих на территории Восточной Сибири, по параметрам спермограмм выявлено не было (Шантанова Л.Н., 2012). Концентрация сперматозоидов в эякуляте ниже у жителей Колумбии, чем Нью-Йорка (Swan S.H., 2003), также более низкая концентрация показана у датчан по сравнению со шведами или финнами (Auger J., 1997). 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 (Осадчук Л.В., 2012; Gao G., 2007). Результаты проведенных отечественных исследований свидетельствуют, что тенденции изменения показателей эякулята отражают общий процесс снижения репродуктивной функции мужчин. Так при сравнении показателей спермограмм у мужчин г. Архангельска и жителей других российских городов – Кемерово и Новосибирска выявлено, что объем эякулята у мужчин г. Архангельска был достоверно ниже, чем у мужчин г. Кемерово, но не отличался от такового у мужчин г. Новосибирска, а концентрация и доля подвижных сперматозоидов в эякуляте у жителей г. Архангельска достоверно выше, чем у жителей г. Новосибирска (Осадчук Л.В., 2010, 2011). Показано, что концентрация и доля подвижных сперматозоидов у жителей г. Архангельска достоверно ниже, чем у молодых мужчин, проживающих в Эстонии, Норвегии, Финляндии и Латвии, но не отличается от таковых у жителей Германии (Осадчук Л.В., 2011). Существуют данные о том, что мужчины г. Новосибирска не отличаются от жителей Европы и США по таким показателям как объем и доля морфологически нормальных сперматозоидов (Осадчук Л.В., 2012, 2014). Можно предположить, что на различных территориях Российской Федерации и за рубежом имеется фактор (либо комплекс факторов), который воздействует на мужское население, изменяя количественные и качественные показатели сперматогенеза (Carlsen E., 2005; Степанович О.В., 2008;

Гуторова Н.В., 2010; Годовалов А.П., 2011; Шантанова Л.Н., 2012; Молодовская И.Н., 2012; Корчагин О.Ю., 2012; Тойчуев Р.М., 2015; Евдокимов В.В., 2015; Agarwal A.A., 2015).

Таким образом, географические и национальные особенности качества спермы у представителей различных этнических групп могут определять региональную изменчивость репродуктивных параметров и вносить существенный вклад в общий тренд снижения мужской фертильности (Почерников Д.Г., 2009; Алиева П.Ш., 2009; Ходжамуродова Д.А., 2010, 2011; Попова А.В., 2011; Дашиев Б.Г., 2011; Щелочков А.М., 2012; LeMoal J., 2014; Садретдинов Р.А., 2015).

1.2.1. Современные представления о влиянии среды на репродуктивное здоровье мужского населения

Ухудшение показателей сперматогенеза и увеличение частоты патологических состояний репродуктивной системы мужчин связано с влиянием антропогенного загрязнения внешней среды (Куценко И.Г., 2009; Delbes G., 2010; Toppari J., 2010; Li Y., 2011; Хлякина О.В., 2011; Liu P., 2012; Галимов Ш.Н., 2013; Specht I., 2014; Bonde J., 2014; BuckLouis G., 2014; Burns J., 2014; LeMoal J., 2014; Галимова Э.Ф., 2015; Duk-Hee L., 2015; Николаев А.А., 2015). Косвенным подтверждением этой точки зрения являются данные о том, что снижение концентрации сперматозоидов у мужчин имеет место преимущественно в индустриальных странах Европы и Америки и не характерно для азиатских и африканских стран (Swan Sh., 1998, 2000). Об этом же свидетельствует анализ результатов исследования сперматогенной функции в разных регионах (Осадчук Л.В., 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015). Наиболее интенсивные изменения были обнаружены у мужчин, проживающих в промышленных районах, в то время как в сельскохозяйственных – ухудшения показателей спермограммы отсутствовали или были слабо выражены (Радченко О.Р., 2009; Хлякина О.В., 2010; Nikiforov O.F., 2015). 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 том числе биохимические системы детоксикации и выведения из организма) не сформировались в полной мере. Химические токсиканты попадают в организм человека с загрязненной водой и пищевыми продуктами. Проведенные в разных странах, в том числе и в России, исследования пищевых продуктов, сыворотки крови, грудного молока, спермы, жидкости фолликулов яичников выявили в названных биологических образцах множество токсикантов различной природы (Галимов Ш.Н., 2005; DeMouzon J., 2010; Терегулова З.С., 2015). При этом у мужчин России содержание токсикантов превышает их содержание у жителей стран Запада до 10 раз (Delbes G., 2010; Buck Louis G., 2014). Выявлено, что у мужчин репродуктивного возраста, проживающих в экологически неблагоприятных районах, ухудшается качество спермы, в первую очередь, морфологический индекс с характерной редукцией акросомальной области головки сперматозоидов. Авторы предполагают, что нарушения акросомальной области являются общедоступным биологическим маркером повреждающего действия полихлорированных углеводородов на процесс сперматогенеза (Никитин А.И., 2006). Особенно активное патогенное действие установлено для диоксинов и диоксиноподобных соединений, пестицидов, гербицидов, инсектицидов. Олигоспермия, снижение фертильности и бесплодие были выявлены у рабочих, занятых на производстве хлордана – инсектицида с эстрогеноподобным действием (Сивочалова О.В., 2015). Трихлорфенилэтанол, относящийся к классу хлорированных углеводородов, вызывает значимое снижение подвижности сперматозоидов и подавляют акросомную реакцию (Громенко Д.С., 2008; Луцкий Д.Л., 2009; Hossain F., 2010). В ряде экспериментальных исследований было отмечено, что такие металлы, как кадмий, свинец,

марганец, ртуть, нарушают дифференцировку сперматоцитов и сперматид, приводя к олиго-, астено- и тератозооспермии (Сафроненко А.В., 2008; Мельникова Н.А., 2013; Стусь В.П., 2014). Согласно данным В.И. Токарь, полученным при изучении функции репродуктивной системы мужчин, контактировавших с фтором, гипогонадизм – первичное звено в цепи нарушений, возникающих при воздействии этого вещества (Токарь В.И., 1983). Н. Kolstad и соавт. изучали показатель концентрации сперматозоидов у мужчин, работающих в цехах, где негативным фактором был стирол. Исследования показали, что через 6 месяцев средняя концентрация сперматозоидов у обследованного контингента снизилась с 63,5 до 46 млн/мл эякулята (Kolstad Н., 1999). Нарушения сперматогенеза обнаружены также при воздействии таких агентов, как фенол, толуол, бензин, хлорид аммиака. Аналогичный эффект дает ряд лекарственных средств: седативные препараты и антидепрессанты, отдельные антибиотики, сульфаниламиды, некоторые диуретики, гиполипимические средства, противоязвенные препараты, гипотензивные и химиотерапевтические средства и т.п. (Быков В.П., 2000; Albert О., 2013). Ряд экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о высокой чувствительности процесса сперматогенеза к воздействию полихлорированных ароматических углеводородов, в частности диоксинов (Галимов Ш.Н., 2013; Galimova E.F., 2015). Многие вредные факторы (профессиональные, природные и бытовые) по отдельности оказывают повреждающее влияние на сперматогенез лишь при достаточно высокой интенсивности воздействия, однако в сочетаниях и при длительной экспозиции они могут вызывать выраженные нарушения (Salnikow K., 2008; Vested A., 2014). Частота и клинические проявления патологии мужской репродуктивной системы зависят от комбинаторности воздействия средовых влияний, проявляющихся чаще всего во взаимоусиливающемся эффекте. Сочетание нескольких, даже слабых, но однонаправленно действующих факторов или токсических поллютантов

делает риск развития мужской репродуктивной патологии беспрецедентно высокой (Галимов Ш.Н., 2005; Терегулова З.С., 2015).

Большинство исследователей считают необходимым учитывать также этнические и расовые факторы при оценке эпидемиологии, причин, клинических характеристик течения и исходов многих заболеваний (Качанов В.Н., 2003; Воевода И.И., 2006; Сутурина Л.В., 2009; Дашиев Б.Г., 2010; Бурцева Т.Е., 2010; Лабыгина А.В., 2011; Даренская М.А., 2011; Колесникова Л.И., 2011, 2012, 2013; Шантанова Л.Н., 2012; Adame E.M., 2012; Вантеева О.А., 2013; Осадчук Л.В., 2013, 2014; Людина А.Ю., 2012, 2014; Kolesnikova L.I., 2015). Исследование проблемы «этнос» и «здоровье», «этнос» и «болезнь» на современном этапе приобретает все больший интерес исследователей (Виноградова С.В., 2007; Кобылина О.В., 2008; Дедов И.И., 2008; Цатурян Л. Д., 2009; Кашина М.А., 2009; Мангатаева, М.Р., 2010; Колесникова Л. И., 2010; Еремина Е.А., 2011; Гомбоева Н.Г., 2012; Манчук В.Т., 2012; Новиков О.М., 2012). Изучение адаптационно-компенсаторных механизмов в различных экологических и природно-климатических условиях в аспекте этнических особенностей является приоритетным медико-биологическим научным направлением в ближайшее столетие (Казначеев В.П., 2005; Агаджанян Н.А., 2007, 2010; Аврусин С.Л., 2010; Бабенко Л.Г., 2010; Батожаргалова Б.Ц., 2011; Даренская М.А., 2014). С одной стороны эта актуальность связана с раскрытием основных особенностей функционирования систем организма в норме и при патологических состояниях, а с другой – решением ряда важнейших медико-биологических задач в аспекте долгосрочного прогнозирования здоровья человеческой популяции.

Многие авторы справедливо отмечают, что для корректных выводов необходимо учитывать этническую принадлежность обследуемых, климато-географические особенности местности проживания, особенности контингента обследуемых (доноры, пациенты клиник), длительность

воздержания перед исследованием, колебания показателей эякулята, связанные с биоритмами, а также культурные факторы, например образ жизни, уровень социального стресса, которые определяют региональную изменчивость репродуктивных параметров (Колесникова Л.И., 2010, 2011, 2012; Даренская М.А., 2011; Лабыгина А.В., 2011; Wellons M.F., 2008; Huddleston H.G., 2010; Yang Y.Q., 2011; Kolesnikova L.I., 2012).

Учитывая, что рост "антропогенного давления" на биосферу продолжается, в основном за счет действующих производств с устаревшим оборудованием и значительным превышением в рабочей зоне предельно допустимых концентраций вредных агентов, необходимо, в соответствии с современными требованиями, проводить экспертизу состояния этих зон с определением уровня неблагоприятных факторов, в том числе их концентрации в организме людей. Необходимы детальная информация рабочих и населения о неблагоприятных последствиях действия вредных веществ, а также осуществление мероприятий по максимальному снижению этих последствий.

В контексте указанного, не вызывает сомнений, что факторы оказывающие влияние на состояние здоровья мужского населения, могут быть связаны с образом жизни, состоянием окружающей среды, генотипом популяции. Для разработки эффективных методов защиты от действия факторов, угнетающих сперматогенную функцию человека, очевидно, требуется значительно более детальное понимание механизмов их повреждающего эффекта при изолированном и сочетанном воздействиях. Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что оценка состояния репродуктивного здоровья мужчин является не только научной проблемой, но и имеет существенное значение для мониторинга репродуктивного здоровья населения, а также для создания новых медицинских программ его сохранения и улучшения.

1.2.2 Окислительный стресс и качество эякулята

В последние годы особое внимание уделяется влиянию свободнорадикального окисления (СРО) на мужскую половую функцию (Божедомов В.А., 2010; Gharagzloo P., 2011; Capucho C., 2012; Benedetti S., 2012; Колесникова Л.И., 2009, 2010, 2011, 2012, 2013; Kashou A., 2013; GibbZ., 2014; Brody S., 2014; Agarwal A.A., 2014; Вантеева О.А., 2014; Barazani Y., 2014; Kolesnikova L.I., 2015; Ломтева С.В., 2015; Садретдинов Р.А., 2016). Неспецифические биохимические процессы, протекающие в различных компартментах клетки и определяющие адаптивный потенциал организма, при действии эндогенных и экзогенных факторов, имеют существенное значение в патогенезе и развитии многочисленных заболеваний репродуктивной системы (Колесникова Л.И., 1993). Окислительный стресс развивается в тех ситуациях, когда выработка потенциально повреждающих факторов – активных форм кислорода (АФК) – превосходит возможности естественной антиоксидантной защиты организма, приводя к повреждению клеток (Владимиров Ю.А., 1972, 2000; Колесникова Л.И., 2010; Lipinski V., 2012). Известно, что любой эпизод эмоционального или иного стресса сопровождается образованием в межклеточной среде эндогенных флогенов (инициаторами воспаления), в роли которых выступают белки теплового шока – шапероны, с последующей стимуляцией фагоцитоза, активацией НАДФН-оксидазы нейтрофилов и образованием активных форм кислорода (АФК), к которым относятся озон, свободные радикалы, перекись водорода (Меньшикова Е.Б. и др., 2006; Dun M., 2012; Wertheimer E., 2013; Osycka-Salut C., 2014). Проблема окислительного стресса сперматозоидов заслуживает отдельного внимания (Божедомов В.А., 2009, 2011; Zelen I., 2010; Хышиктуев Б.С., 2010; Гончарова О.А., 2011; Gong S., 2012; Галимова Э.Ф., 2015; Brody S., 2014; Kolesnikova L.I., 2015). Сперматозоиды были первым типом клеток, в которых описано образование свободных радикалов (MacLeod, 1943). В 1979 году R. Jones и соавторы выявили патологические явления, лежащие в основе способности свободных

радикалов снижать подвижность сперматозоидов (Jones R., 1979). 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) (Божедомов В.А., 2011; Lavranos G., 2012; Clune M., 2012; Ломтева С.В., 2015). Семенная жидкость обладает двумя основными источниками продукции свободных радикалов: лейкоцитами и сперматозоидами. Подавляющее большинство образцов спермы содержат лейкоциты, причем нейтрофилы являются лейкоцитарным типом. Поскольку продукция АФК является одним из основных механизмов, посредством которого нейтрофилы осуществляют разрушение патогенов, неудивительно, что лейкоциты спермы обладают потенциалом вызова оксидативного стресса. Однако взаимосвязь между присутствием лейкоцитов в сперме и мужским оксидативным бесплодием до сих пор обсуждается. Некоторые исследователи сообщают о положительной корреляции между количеством лейкоцитов в сперме и продукцией АФК (Aitken R., 1994; Whittington A., 1999; Sharma R., 2001).

С эволюционной точки зрения, АФК являются универсальными ограничителями количества и регуляторами качества спермы (Rato L., 2012). АФК в избыточном количестве могут инициировать нарушения в сперматозоидах путем индукции оксидативного повреждения клеточных липидов, протеинов и ДНК, что является одним из механизмов патогенеза мужского бесплодия (Griveau J.F., 1997; Kemal Duru N., 2000; Aitken R., 2010). Между генерацией АФК, антиоксидантной активностью спермоплазмы и сочетанием нарушений данных показателей с мужским бесплодием установлена корреляция (Sharma R.K., 1999). Активные формы кислорода способны оказывать негативное влияние даже в пределах физиологических концентраций, поскольку они могут стимулировать преждевременную капацитацию и такие необратимые события, как

акросомную реакцию (Jones R., 2007; Martínez-Pastor F., 2009; Marques M., 2014). Патология сперматозоидов, вызванная АФК, наблюдается в 30-80% случаев мужской infertility (Божедомов В.А., 2008; Agarwal A.A., 2011; Chen S.J., 2013). Избыточная продукция АФК приводит к повреждению мембраны сперматозоидов, снижению их подвижности и нарушению оплодотворяющей способности (Кидун К.А., 2013). Кроме того, АФК непосредственно повреждают ДНК хромосом и инициируют опосредованный эндонуклеазами апоптоз сперматозоидов, что, в конечном счете, приводит к бесплодию (Торопцева М.В., 2009; Божедомов В.А., 2009; Aitken R.J. et al, 2011). Гиперпродукция АФК также выявляется при многих патологических состояниях, оказывающих как непосредственное влияние на репродуктивную систему (местные факторы: воспаление половых придаточных желез, варикоцеле, урогенитальные инфекции, липоматоз мошонки), так и косвенное (системные или общие факторы: психоэмоциональные стрессы, депрессии, сахарный диабет 2 типа, ожирение, системное хроническое воспаление, гормональные нарушения и т.д.) (Лельчук В.А., 2009; Chang F.W., 2010; Will M.A., 2011; Колесникова Л.И., 2011, 2015; Afeiche M., 2013; Robson T., 2013; Ferens-Sieczkowska M., 2013; Пичугова С.В., 2014; Hou G., 2014). Как известно, основным субстратом для свободных радикалов являются фосфолипиды, качественный состав и структурная организация которых будут во многом определять интенсивность процессов липопероксидации (Кошмелев А.А., 2012). Благодаря своим уникальным свойствам фосфолипиды имеют возможность, как непосредственно влиять на половые клетки, так и опосредованно повышать детородную функцию (Jones R., 2007; Хышиктуев Б.С., 2010). Сдвиги фосфолипидного и перекисного статуса как в половых клетках, так и в окружающей их среде существенно влияют на подвижность сперматозоидов, что в конечном итоге приводит к infertility. Следует отметить, что в случае наличия воспалительного компонента при патозооспермии роль этих изменений значительно

уменьшается (Скатков С.А., 2002). По мнению исследователей Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (Москва), 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 (Тер-Аванесов Г.В., 2002).

В норме сперматозоиды защищены от окислительного стресса ферментами антиоксидантной системы, регулирующей концентрацию АФК (Mahfouz R., 2009; Shamsi M., 2010; Appenzeller-Herzog C., 2011; Nirupama M., 2012; Колесникова Л.И., 2012; Showel M., 2014). Благодаря такому равновесию в сперматозоидах остается минимальное количество свободных радикалов, необходимое для регуляции капацитации, акросомальной реакции и слияния с ооцитом, регуляции биохимических окислительно-восстановительных реакций синтеза энергии (Zuccarello D., 2011). Дисбаланс между продукцией АФК и антиоксидантной способностью различных отделов мужского репродуктивного тракта, независимо от этиологического фактора, рассматривается как ключевой индикатор окислительного стресса, который коррелирует со степенью мужской инфертильности (Lanzafame F.M., 2009). Состояние антиоксидантной системы имеет ключевое значение для сохранения и восстановления мужской фертильности (Howes R., 2011; Сивков А.В., 2011; Павлов В.Н., 2012; Ко Е.К., 2012; Тюзиков И.А., 2013, 2014; Павлов В.Н., 2013; Нашивочникова Н.А., 2015; Галимова Э.Ф., 2015). Существует довольно много данных, подтверждающих, что именно недостаток витаминов и микроэлементов и/или нарушения их обмена в значительной степени ответственны за ухудшение показателей спермограммы и фертильности (Виноградов И.В., 2009; Тер-Аванесов Г.В., 2010; Zini A., 2011; Lombardo F., 2011; Винаров А.З., 2013; Судакова Л.А., 2014; Jung J., 2014; Калинин С.Ю., 2015; Стрыгин А.В., 2015). Согласно современным представлениям неперенным спутником аномалий

сперматогенеза является нарушение деятельности тиолзависимых ансамблей (Zhang H., 2012, 2014; Колесникова Л.И., 2015). Глутатионпероксидазе принадлежит уникальное положение в половой системе млекопитающих, поскольку она имеет непосредственное отношение к обретению и поддержанию целостности сперматозоидов (Chabory E., 2010). В отличие от супероксиддисмутазы, которая является скорее проокислителем, 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 (Владимиров А.Ю., 2000). Глутатионпероксидаза формирует первый ответ при окислительном стрессе и выполняет функцию скэвенджера при утечке АФК и развитии цепных неуправляемых процессов. Глутатион-S-трансфераза является важнейшим полифункциональным белком эякулята, поскольку он не только осуществляет защиту от ксенобиотиков и АФК, но и, локализуясь на поверхности сперматозоидов, играет роль триггера, запускающего их взаимодействие с лигандами *zona pillucida* на этапе инициации акросомальной реакции (Lushchak V., 2011). Поэтому определение глутатион-S-трансферазы может быть использовано как для тестирования антиоксидантной активности лекарственных препаратов, так и для определения оплодотворяющей способности сперматозоидов (Zini A., 2000; Wu J.P., 2008). Известно, что активность глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы при бесплодии неустановленной природы, по данным некоторых авторов, значительно ниже, чем у фертильных мужчин и не зависит от состояния спермограммы (Hayes J.D., 2005; Chabory E., 2010; Agarwal A.A., 2014). Обзор литературы последнего десятилетия демонстрирует, что наличие окислительного стресса является важным патогенетическим звеном при развитии мужской инфертильности разной

этиологии (Колесникова Л.И., 2009, 2010, 2011, 2012, 2014, 2015; Божедомов В.А., 2010; Fuji O., 2011). Известно, что при хронических воспалительных заболеваниях предстательной железы происходит накопление активных форм кислорода с активацией свободнорадикального окисления биополимеров и, как следствие, повреждение сперматозоидов и снижение их функциональной активности (Быкова М.В., 2008; Сивков А.В., 2011; Глыбочко П.В., 2012; Божедомов В.А., 2013; Alshahrani S., 2013; Садретдинов Р.А., 2016). В эякуляте больных хроническим абактериальным простатитом установлено снижение числа живых сперматозоидов, активноподвижных сперматозоидов, а также увеличение количества разнообразных дефектных форм сперматозоидов. При этом концентрация продуктов липопероксидации 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 одной из причин изменений спермограммы (Ельчанинова С.А., 2009). Существуют исследования, демонстрирующие особенности нарушений репродуктивной функции у мужчин разных этнических групп (Дашиев Б.Г., 2011; Шантанова Л.Н., 2012; Вантеева О.А., 2015). Установлено, что общим механизмом патогенеза патозооспермии у русских и бурят является развитие оксидативного стресса с накоплением продуктов пероксидации липидов на фоне снижения активности преимущественно ферментативного звена антиоксидантной системы. К универсальным компенсаторно-приспособительным реакциям относятся: активация ФСГ-продуцирующей функции гипофиза, повышение свободных фракций тестостерона и тироксина. Основными закономерностями, отличающими механизмы нарушений репродуктивной функции у русских мужчин с патозооспермией, являются: активация пролактинергической функции гипофиза со снижением уровня ЛГ и дефицитом общего тестостерона и

надпочечниковых андрогенов, а также недостаточность токоферола. У бурят с патозооспермией изменения состояния эндокринной системы имеют компенсаторно-приспособительный характер и проявляются активацией стероидпродуцирующей функции надпочечников с одновременным повышением общей антиокислительной активности крови. Наиболее информативными интегральными показателями, описывающими состояние нейроэндокринной регуляции, процессов перекисидации липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты у бурят с патозооспермией являются уровни восстановленного глутатиона, субстратов ПОЛ с ненасыщенными двойными связями и супероксиддисмутаза, у русских – общий тестостерон, ДГЭА, ТТГ и 17-ОН-прогестерон. Обнаруженные различия свидетельствуют о разной степени активности метаболических процессов и о неблагоприятном про- и антиоксидантном статусе мужчин с патоспермией, как русской, так и бурятской популяций (Дашиев Б.Г., 2011). Исследованиями М.В. Быковой (2008) выявлено, что у русских мужчин с патоспермией по сравнению с пациентами с нормозооспермией происходит интенсификация процессов ПОЛ как в семенной плазме, так и в спермиях. Патоспермия сопровождается снижением активности большинства антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы) и уменьшением содержания восстановленного глутатиона в спермиях и семенной плазме на фоне повышения активности супероксиддисмутаза. Буферная емкость антиоксидантной системы семенной плазмы превышает таковую у сперматозоидов (Быкова М.В., 2008). Soudabeh S. с соавторами выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь интенсивности процессов ПОЛ с подвижностью спермиев и положительная – с количеством аномальных форм сперматозоидов пациентов с патоспермией (Soudabeh S., 2010). Также рядом авторов выявлены изменения компонентов системы ПОЛ-АОЗ (перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита) в крови у мужчин с бесплодием и ожирением русской и бурятской популяции, которые

свидетельствуют о нарушении баланса между уровнем свободных радикалов и активностью антиоксидантной системы (Гамидов С.И., 2010; Вантеева О.А., 2013; Калинин С.Ю., 2015). Таким образом, причины, вызывающие интенсификацию свободнорадикальных процессов, могут быть разными, но изменения на молекулярном уровне носят односторонний характер. Общим для всех видов патоспермии является усиление процессов липопероксидации, снижение буферной емкости АОС, нарушение ее мобилизации в ответ на повышение активности прооксидантной системы.

Несмотря на то, что исследования в данной области активно продолжаются, очень много вопросов, касающихся оксидативного стресса сперматозоидов, остаются невыясненными.

1.2.3. Медико-социальные причины мужского бесплодия

Одним из возможных факторов, отрицательно влияющих на параметры спермограммы, может являться ожирение (Гамидов С.А., 2010; Колесникова Л.И., 2011, 2013; Осадчук Л.В., 2012; Павлова З.Ш., 2013; Файзуллин Л.З., 2013; Гуторова Н.В., 2014; Людина А.Ю., 2014; Епанчинцева Е.А., 2015; Калинин С.Ю., 2015). Ряд авторов показали, что у мужчин с избыточной массой тела снижены концентрация, подвижность и количество морфологически нормальных форм сперматозоидов (Hammoud A.O., 2008; Гамидов С.И., 2010). Ожирение, избыточная масса тела играют главную неблагоприятную роль в формировании метаболического синдрома, который, в свою очередь, приводит к возникновению сахарного диабета 2-го типа, мочекаменной болезни, развитию артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, повышению уровня холестерина, триглицеридов в крови. Некоторые авторы утверждают, что метаболический синдром, который, по разным данным, диагностируется у 10–40% мужского населения, увеличивает риск возникновения нарушений репродуктивной системы (Бурмистрова Т.А., 2012; Слонимский Б.Ю., 2012; Тюзиков И.А., 2013; Ниткин Д.М., 2015).

Хорошо известно, что жировая ткань является не только депо для хранения и накопления энергетических субстратов, она функциональна, как эндокринный орган и способна продуцировать ряд биологически активных субстанций (Дедов И.И., 2006; Шварц В., 2009). Sallmen М. и соавторы установили, что частота бесплодия у мужчин с избыточной массой тела в 1,2 раза выше, чем у мужчин с нормальным ИМТ. При этом показатели спермограммы зависят от выраженности ожирения (Sallmen М., 2006). Степень выраженности ожирения положительно коррелирует с частотой повреждения ДНК хромосом сперматозоидов при оценке целостности хроматина (Jensen Т.К., 2004; Hammoud А.О., 2008). Одновременно с этим, ожирение обратно пропорционально коррелирует с объемом эякулята, индексом спермы и ее плодовитостью (Marin Р., 1992; Kort Н.І., 2006; Hanafy S., 2007).

Сахарный диабет негативно влияет на функционирование всех физиологических механизмов мужского организма, от которых зависит нормальная работа половой системы. Это приводит к тому, что фертильность мужчины начинает снижаться вплоть до бесплодия (Glenn D.R., 2003; Витязева И.И., 2009; Беленькая Л.В., 2010; Тюзиков И.А., 2014). У мужчин с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) выявлено гистологическое поражение придатков яичек, которое способно привести к нарушениям транспорта сперматозоидов, а также уrogenитальная нейропатия на фоне оксидативного стресса и дефицита оксида азота, ведущая к повреждению ядерной и митохондриальной ДНК сперматозоидов и их повышенной иммобилизации (Agbaje I.M., 2007). При наличии у мужчины диагноза сахарный диабет 1 типа (СД 1) основной причиной бесплодия является ретроградная эякуляция, как следствие полинейропатии диабетического характера. Распространена данная патология у 10 % больных СД 1, и связана она с долговременным нарушением метаболизма углеводов в организме (Bitzer J., 2009). Также у

мужчин с СД 1 отмечается уменьшение оплодотворяющей способности и объема эякулята (Agbaje I.M., 2008).

Ряд исследователей придают большое значение хроническому простатиту как фактору риска развития мужских репродуктивных проблем (Доста Н.И., 2014; Почерников Д.Г., 2014; Божедомов В.А., 2015). «Необъяснимые» формы мужского бесплодия могут быть вызваны такими факторами, как хронический стресс, эндокринные нарушения (Радченко О.Р., 2011; Рутинский А.И., 2013; Галимова Э.Ф., 2013). В публикациях последних лет встречаются данные о влиянии дефицита микроэлементов или неблагоприятных экологических условий, негативного эмоционального фона на состояние репродуктивного здоровья мужчин (Гамидов С.И., 2009; Сафроненко А.В., 2010; Шолохов Л.Ф., 2014).

Патология мужской репродуктивной сферы может быть также индуцирована нарушениями сна. В перекрестном исследовании 953 молодых мужчин общей популяции была зафиксирована обратная U-образная зависимость между диссомнией и параметрами спермограммы (Jensen T. et al., 2013). Наиболее тесные отношения выявлены между степенью нарушений сна и общим количеством сперматозоидов, их подвижностью, долей патологических форм и размером семенников. Исследованиями других авторов было показано, что сокращение продолжительности сна у молодых мужчин до 5 часов в течение одной недели сопровождается снижением тестостерона на 10-15 % (Leproult R., Van Cauter E., 2011). Penev P. в 2007 году сообщил о связи между увеличением продолжительности сна и более высоким уровнем андрогенов у пожилых мужчин. Не вполне ясно, каким образом нарушения сна могут вызывать альтерацию гаметогенеза и стероидогенеза. Существуют доказательства, что при диссомниях изменяется ночной ритм секреции тестостерона (Luboshitzky R., 2001), сопряженный с флуктуациями мелатонина – медиатора даун-регуляции андрогенопоэза

(Rossi S., 2012). Подобный механизм может представлять собой неизвестный ранее вариант развития мужского бесплодия.

Среди других воздействий, с установленным (и клинически, и экспериментально) повреждающим влиянием на сперматогенез (как и на весь организм человека), следует назвать курение, алкоголь и наркотики (Jensen T. et al., 2014). Они, безусловно, оказывают неблагоприятное влияние 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.

Универсальным фактором контроля репродуктивного статуса является характер питания, который оказывает выраженное влияние на сперматогенез, модулируя качественные и количественные характеристики эякулята (Gaskins A., 2012). Рациональное питание, подразумевающее высокое потребление рыбы, курицы, фруктов, овощей, бобовых и цельнозерновых продуктов, ассоциирована с увеличением количества прогрессивно подвижных сперматозоидов. Подобный позитивный эффект может быть связан с присутствием некоторых эссенциальных элементов, в частности, полиненасыщенных жирных кислот семейств ω -3 и ω -6 (Safarinejad M., 2012; Chavarro J., 2014). Эти кислоты являются важнейшими структурными компонентами мембран сперматозоидов, от которых во многом зависит их оплодотворяющая способность. Известно, что обильное употребление красного и/или обработанного мяса приводит к нарушению морфологии сперматозоидов (Afeiche M. et al., 2014). В целом большинство авторов публикаций по этой тематике сходятся во мнении, что диета является модифицируемым фактором образа жизни, влияя на который можно относительно безопасно и без особых затрат улучшить хотя бы один показатель спермограммы (Arcaniolo D., 2014). Вместе с тем, строгие доказательства взаимосвязи моделей питания и фертильности супружеской пары отсутствуют.

Глава 1.3. Молекулярно-генетические аспекты формирования репродуктивных нарушений у мужчин.

За последние десятилетия в связи с развитием молекулярной биологии, биотехнологии и генной инженерии, значительный прогресс достигнут в исследовании механизмов управления экспрессией генов, задействованных в физиологических и патологических процессах человеческого организма.

Развитие современных методов исследования позволило существенно расширить представление о наследственном генезе нарушения фертильности (Кузнецова Т.В., 2000; Беспалова О.Н., 2001; Иващенко Т.Э., 2003; Бескорвайная Т.С., 2005; Федорова И.Д., 2007; Парагульгова Ф.М., 2011; Беляева Н.А., 2012; Грабарь В.В., 2012; Dalgaard M., 2012; Гончарова Н.Н., 2012, 2013; Сараев К.Н., 2012; Вайнер А.С., 2012; Полтанова А.А., 2013; Th. Schmid P., 2013; Kovac J., 2013; Asadpor U., 2013; Brokken, L., 2014; Richardson M., 2014). Генетическая составляющая этиологии и патогенеза репродуктивных нарушений характеризуется не только эффектами генных и хромосомных мутаций, связанных с изменением наследственного материала, но и генетическими факторами предрасположенности, которые при взаимодействии со средовыми, обуславливают развитие целого ряда состояний, таких как, эндокринопатии, тромбофилии, иммунопатологию, пороки развития половой системы и др. (Курило Л.Ф., 2009; Вартанян Э.В., 2010; Aleman-Muench G.R., 2012; Hedger M., 2012). Таким образом, генетический механизм возникновения различных форм репродуктивных нарушений является наиболее сложным, так как в его основе лежат различные комбинации аллельных вариантов многих генов, получивших название генных сетей (Баранов В.С., 2000, 2007; Vejarano I., 2014; Исхакова Г.М., 2015). Определение генной сети мультифакториальных заболеваний, идентификация в ней центральных генов и генов-модификаторов, анализ ассоциации их полиморфизмов с определенным заболеванием, разработка на этой основе комплекса профилактических мероприятий для пациента

является важной задачей современной медицинской науки. Генетическое тестирование в досимптоматический период дает возможность выявить существующие в геноме наследственные тенденции к развитию будущих болезней и, исходя из современного врачебного опыта, наметить пути их ранней профилактики (Баранов В.С., 2000, 2009).

Известно, что генетические факторы являются причиной различных форм мужской инфертильности в 30–50% случаев (Гончарова Н.Н. и др., 2012; Осадчук Л.В., 2014; Чернокульский И.С., 2014; Hotaling J., 2014). Генетические нарушения могут обуславливать разные по причине возникновения и степени тяжести формы бесплодия: от незначительных изменений сперматогенеза до абсолютной дисфункции гонад (Poongothai J., 2009; Вартанян Э.В., 2011; Алоян К.А., 2013). 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 (Маркова Е.В., 2006; Гусейнова К.А., 2014; Hotaling J., 2014). Другие авторы оценивают частоту структурных хромосомных aberrаций в кариотипах различных выборок мужчин с бесплодием в пределах 1,3–4,2% (Гончарова Н.Н., 2012; Витязева И.И., Боголюбов С.В., Дедов И.И. 2012; Asia S., 2014; Chayjan R.M., 2014; Zargar H.E., 2015). Чаще всего хромосомные аномалии представлены синдромом Клайнфельтера (1,5 на 1000 новорожденных) и дисомией Y (1 на 1000 новорожденных). Известны хромосомные aberrации двух типов: сбалансированные и несбалансированные (Требка Е.Г., 2014). 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 (Черных В.Б., 2001; Totonchi M., 2012; Гусейнова К.А., 2014). Напротив, носительство несбалансированных перестроек (делеций и дупликаций) сопряжено с существенными отклонениями от нормы и отличается наличием замены дозовых соотношений генов (Jangravi Z., 2013; Kalantaryi H., 2014). Помимо патологии кариотипа, одной из наиболее распространенных генетических причин мужской инфертильности являются микроделеции Y-хромосомы, присутствующие в локусе *AZF* (Azoospermiafactorregion) (Черных В.Б., 2006, 2009, 2014; Chernykh V.B., 2009; Huleyuk N., 2010; Беляева Н.А., 2012; Вайнер А.С., 2013). Изменения в данном локусе встречаются в 7–10% всех случаев секреторной азооспермии (Маркова Е.В., 2006; Гончарова Н.Н., 2012; Витязева И.И., 2012). В *AZF* локусе Y-хромосомы различают три неперекрывающиеся области - *AZF_a*, *AZF_b* и *AZF_c* субрегионы. Гены каждого субрегиона контролируют различные этапы сперматогенеза и могут нарушать процесс дифференцировки половых клеток на различных стадиях (Фесай О.А., 2008; Барков И.Ю., 2014). Наличие микроделеций Y-хромосомы в локусе *AZF* может приводить к изменению подвижности, морфологических и фертильных свойств сперматозоидов от незначительного снижения сперматогенной активности (гипосперматогенез) до полной блокировки процесса сперматогенеза (синдром «только клетки Сертоли»). Так, микроделеции локуса *AZF* обнаруживаются в среднем в 10-15% случаев азооспермии и в 8-9% случаев олигозооспермии тяжелой степени (Черных В.Б., Курило Л.Ф., 2009). Семейство генов *DAZ* (DeletedinAzoospermia) представлено несколькими различными генами, локализованными в *AZF_c* - субрегионе. В исследованиях Ghorbel M. и соавт. представлены результаты анализа ассоциаций делеций генов *DAZ 2* и *DAZ 4* с мужским бесплодием.

Выявлено, что нарушения некоторых параметров спермограммы менее выражено у мужчин при сохранении двух *DAZ* генов, чем у пациентов, у которых отсутствуют все четыре гена (Ghorbel M. и соавт.,). В настоящее время при помощи современных вспомогательных репродуктивных технологий мужчины-носители микроделаций *Y*-хромосомы могут иметь собственных детей, однако остается высоким риск наследования данной перестройки мальчиками, либо рождение детей с различными формами гермафродитизма. Описаны единичные случаи выявления *AZF*-локуса хромосомы *Y* у мужчин с нормозооспермией. По некоторым данным, примерно 2% фертильных мужчин могут быть носителями данной мутации (Repping S., Skaletsky H., 2002). *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 (Chernyak Y.I., 2007; Фесай О.А., 2010; Беляева Н.А., 2012). В результате мутаций в гене *CFTR* у мужчин диагностируется обструктивная азооспермия, в 25% случаев являющаяся следствием одно- или двустороннего врожденного отсутствия семявыносящих протоков (Черных В.Б., 2010). 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, активируют и поддерживают сперматогенез (Guadalupe M-G.S., 2008; Ayalon I., 2014). Хромосомные перестройки и точковые 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 (Giagulli V.A.,

2014). Снижение чувствительности рецепторов обратно пропорционально числу *CAG*-повторов. Увеличение числа *CAG*-повторов повышает риск развития олиго- и азооспермии. Снижение концентрации андрогенов также вызывает тяжелые нарушения продукции спермы. У пациентов с длинными полиглютамиловыми аллелями (> 32 *CAG*-повторов) наблюдается тенденция к более тяжелым дефектам сперматогенеза. Нарушения андрогенового рецептора рекомендуют рассматривать в качестве маркера предрасположенности к мужскому бесплодию в совокупности с другими генетическими факторами (Giagulli V.A., 2014; Ayalon I., 2014). 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 (Баранов В.С., Айламазян Э.К., 2007). 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* (Черных В.Б., 2015).

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 (Agarwal A.A., 2004; Маркова Е.В. 2006; Evenson D., 2006; Calle J.F., 2008; Абубакиров А.Н., 2009; Aitken R.J., 2010; Palomba S., 2011; Zini A., 2011; Феськов А.М., 2012; Осадчук Л.В., 2014; Khadem N., 2014; Руднева С.А., 2014; Овчинников Р.И., 2015; Некрасова И.Л., 2015). Этиология нарушений хроматина и повреждения ДНК сперматозоидов довольно разнообразна. Во-первых, это первичные или внутренние дефекты сперматогенеза (аномалии развития,

генетические дефекты), во-вторых, вторичные или внешние повреждения тестикул (гонадотоксины, гипертермия, оксидативный стресс, эндокринные заболевания) (Duru K.N., 2000; Lewis S., 2008; Shamsi M., 2008, 2010; Татару Д.А., 2015; Метелев А.Ю., 2015). Патогенез повреждений ДНК связан с дефицитом протаминов, наличием активных форм кислорода, нарушениями апоптоза, нарушениями замены гистонов на протамины в сперматиде, плохой упаковкой хроматина, усилением чувствительности к оксидативному стрессу дефектных сперматозоидов (Evenson D., 2006; Calle J.F., 2008; García-Peribó A., 2011; Zini A., 2014). В практическом плане к повреждению ДНК сперматозоидов приводят поздний отцовский возраст, варикоцеле, инфекции мочеполовых путей, травмы спинного мозга, лихорадки, гонадотоксины (Moskovtsev S.I., 2010; Koskimies A.I., 2010; Guo S.J., 2012; Vang Y.J., 2012; Varshini J., 2012; Gashti N.G., 2013). Аномалии хроматина сперматозоидов часто ассоциированы с плохими показателями спермограммы, однако некоторые исследователи констатируют, что параметры фрагментации не имеют четкой корреляции с параметрами спермы (концентрацией, подвижностью, морфологией) (Saleh R., 2002). Сперматозоид, морфологически расцененный как "нормальный", может иметь поврежденную ДНК (Benchaib M., 2003). Под влиянием фрагментированной ДНК особенно страдают ранние этапы эмбрионального развития (формирование бластоцисты). Также наличие поврежденных цепочек ДНК приводят к уменьшению фертильного потенциала, низкой частоте наступления беременности и репродуктивным потерям (Saleh R., 2002; Баранов В.С., 2007; Chernyak Y.I., 2011; Robinson L., 2012; Zini A., 2014; Gosálvez J., 2014). Результатом этого являются неразвивающиеся беременности, невынашивание, увеличивается вероятность возникновения хромосомных нарушений у детей, врожденных дефектов и наблюдается уменьшение срока жизни потомства (Agarwal A.A., 2004; Shamsi M., 2008;

Fernández-Gonzalez R., 2008; Gannon J.R., 2013; Zini A., 2014; Khadem N., 2014).

Все более актуальными в последнее время становятся исследования, посвященные поиску ассоциаций между особенностями полиморфизмов генов с различными формами нарушения репродуктивной функции (Abbas A., 2004; Сурмач М.Ю., 2007; Спицына Н.Х., 2007; Дюжев Ж.А., 2007; Nuti F., 2008; Сараев К.Н., 2012; Полтанова А.А., 2013). Большое внимание уделяется изучению полиморфных вариантов генов "предрасположенности", которые, в отличие от мутаций, проявляются в фенотипе менее отчетливо, но не всегда нейтральны и часто приводят к появлению продуктов обмена с измененными физико-химическими свойствами и параметрами функциональной активности (Баранов В.С., 2000). Достаточное количество исследований показывает, что восприимчивость организма к вредным воздействиям окружающей среды в значительной мере зависит от активности ферментов детоксикации ксенобиотиков (Хрунин А.В., 2008; Josephy P.D., 2010). Ферменты детоксикации определяют индивидуальные реакции организма на разнообразные токсические вещества, лекарственные препараты в зависимости от генетически детерминированных особенностей биотрансформации ксенобиотиков, взаимодействия их с рецепторами и ферментными системами (Чурносов М.И., 2011; Фетисова И.Н., 2014). Большинство ксенобиотиков, попадая в организм, не оказывают прямого биологического эффекта, и подвергаясь биотрансформации, под которой понимают энзиматическое превращение жирорастворимых экзогенных или эндогенных соединений в водорастворимые метаболиты, легко выводятся из организма (Чурносов М.И., Полякова И.С. 2011).

Процесс обезвреживания чужеродных веществ протекает в три стадии. В ходе первой стадии происходит активация гидрофобных ксенобиотиков с образованием активных промежуточных метаболитов, которые нередко могут быть более токсичными, обладать более выраженной мутагенной,

канцерогенной и даже тератогенной активностью, чем исходные соединения, и, вследствие этого, быть причиной патологических состояний. Модификация ксенобиотиков в течение первой фазы, при которой создаются или освобождаются функциональные группы, обеспечивается главным образом, семейством цитохромов P450. Вторая фаза биотрансформации заключается в нейтрализации промежуточных продуктов метаболизма при помощи активных гидролаз и трансфераз, которые обеспечивают присоединение - конъюгацию - к функциональным группам различных молекул. В ходе третьей фазы происходит эвакуация продуктов детоксикации из организма (Чурносов М.И., 2011; Фетисова И.Н, 2014).

Процесс инактивации ксенобиотиков находится под генным контролем. Гены, детерминирующие синтез белков, которые участвуют в работе детоксикационной системы организма, получили название генов "внешней среды". Как и большинство генов человека, они характеризуются значительным полиморфизмом первичной молекулярной структуры, то есть обнаруживают небольшие отклонения в нуклеотидных последовательностях, что обуславливает вариации в строении белков-ферментов и, как следствие, их функциональной активности. Под понятием полиморфизма подразумевают наличие нескольких вариантов одного гена, которые в отличие от мутаций широко распространены в популяции с частотой более 1% (Спицын В.А., 2008). Группа генов второй фазы детоксикации представлена суперсемейством глутатион-S-трансфераз (GST), которые катализируют взаимодействие глутамата с электрофильными атомами N, C, S, O и отвечают за конъюгацию сульфгидрильных групп с молекулами ксенобиотиков (Holley S.L., 2006, 2007; Баранов В.С., 2009; Парагульгова Ф.М., 2011). Полиморфизм глутатион-S-трансфераз определяет индивидуальную чувствительность организма к воздействию факторов внешней среды (Holley S.L., 2006; Беляева Е.В., 2012). Глутатион-опосредованная детоксикация играет ключевую роль в обеспечении

устойчивости клеток к перекисному окислению липидов, к свободным радикалам, алкилированию белков (Филиппова И.Н., 2015). Глутатион-S-трансферазы присутствуют в разных тканях и начинают экспрессироваться уже на ранних стадиях эмбрионального развития. Полиморфизм генов, контролирующих синтез этих ферментов, приводит к повышению или понижению их активности (Herr S., 2006). Это, в свою очередь, может вызвать дисбаланс между ферментами первой и второй фаз детоксикации, синхронная активность которых важна для эффективной детоксикации экзогенных ксенобиотиков и опасных эндогенных метаболитов (Hemmingsen A. et al, 2001). Важное биологическое значение во второй фазе детоксикации имеют генные семейства глутатион-S-трансфераз T1, M1, P (Abbas A., 2004).

GSTM1 и *GSTT1* – генные семейства глутатион-трансфераз μ -класса (*GSTM1*) и θ -класса (*GSTT1*), особенностью которых является наличие нефункциональных («нулевых») генотипов – генотипов с двумя аллелями, имеющими протяженные делеции, при которых не образуются полноценные ферменты. Для гена *GSTM1* установлены две мутации: точковая замена, не имеющая функциональных проявлений (De Long et al , 1988), и протяженная делеция гена (10 т.п.н.), которая возникла в результате неравного кроссинговера между двумя гомологичными последовательностями, фланкирующими ген *GSTM1*, проявляющаяся отсутствием белка (Seidegard J., 1988). Ген *GSTT1* картирован на хромосоме 22 (локус 22q11.2). Его полиморфизм обусловлен наличием двух аллелей: функционально активного *GSTT1*1* и неактивного, так называемого «нулевого» (*GSTT1*0*). Аллель *GSTT1*0* соответствует частичной или полной делеции, приводящей к снижению активности белка (Pemble S. et al., 1994). Ген *GSTP1* локализован на хромосоме 11 (11q13) и преимущественно экспрессируется в альвеолярных клетках, альвеолярных макрофагах, бронхиолах и плаценте. Для гена *GSTP1* описаны две точковые мутации: замена аденина на гуанин в 313 положении первичной последовательности *GSTP1*, проявляющаяся

заменой изолейцина 105 на валин (*Ile105Val*) в 5 экзоне, и замена С341Т, проявляющаяся заменой аланина 114 на валин (*Ala114Val*) в 6 экзоне (Board P., 1989). При мутации *105Val* в 7 раз увеличивается каталитическая активность фермента по отношению к полициклическим ароматическим соединениям, но в 3 раза снижена его активность по отношению к 1-хлор-2,4-динитробензену (Watson S.Y., 1998). Активность ферментов семейства глутатион-S-трансфераз, метаболизирующих тысячи ксенобиотиков, широка и разнообразна. В литературе представлены различные данные о роли делеционных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* в развитии большого количества нозологий: артериальной гипертензии (Saadat M., Dadbine-Pour A., 2005; Баирова Т.А., 2009), апластической анемии (Lee K.A., 2001, Dirksen U., 2004), ревматоидного артрита (Yun B.R., El-Sohemy A., Cornelis M.C., 2005), кератоза (Carless M.A., 2002), нефропатии у больных сахарным диабетом и гипертонической болезнью (Yang Y., 2004), ретинопатии новорожденных (Yildiz M., 2010), желтухи новорожденных (Muslu N., 2008), аллергических реакций (Gilliland F.D., 2004). Выявлена ассоциация функционально неблагоприятных аллелей генов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* с атопическими заболеваниями, в том числе с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом (Hemmingsen A., 2001; Ivaschenko T.E., 2002; Gilliland F.D., 2004; Wang I.J., 2010). Широко обсуждается вопрос о роли полиморфных аллелей глутатион-S-трансфераз в развитии хронических заболеваний дыхательной системы (хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких, бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз), при этом мнения авторов о патогенетической значимости изменения активности ферментов при легочных патологиях весьма неоднозначны (Корытина Г.Ф., 2004; Manar M.N., 2004; Murdzoska J., 2010). Имеются данные о протективном действии нулевого аллеля *GSTM1* при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда (Wilson M.N., 2003). Накоплены многочисленные данные о роли генов системы детоксикации в онкогенезе

(Matheson M.C., 2002; Бакиров Б.А., 2003; Seow A., 2002; Abbas A., 2004; Deng Z.L., 2005; Tamer L., 2005; Komiya Y., 2005; Pinarbasi H., 2005; Herr S., 2006; Корчагина Н.П., 2011; Franca R., 2012; Li Y.H., 2012; Гордеева Л.А., 2015). Интересные данные получены при исследовании полиморфных вариантов генов метаболизма у больных психическими, нейродегенеративными и цереброваскулярными заболеваниями (шизофрения, болезнь Паркинсона, сосудистая деменция, инсульт, болезнь Альцгеймера) (Harada S., 2001; Li Y.J., 2003; Pae C.U., 2004; Kolsch H., 2004; Thaikovskaya T., 2005). Доказано, что при наличии ослабленных вариантов генов метаболизма ксенобиотиков увеличивается риск возникновения таких заболеваний, как эндометриоз, миома матки, синдром поликистозных яичников. Показана взаимосвязь указанных полиморфизмов с развитием осложнений беременности: гестоза, преэклампсии, плацентарной недостаточности, преждевременных родов, недоношенности и дефиците массы тела новорожденных, внутриутробной задержкой развития плода (Baranova H., 1999; Zusterzeel P.L., 2000; Wang X., 2002; Babu K.A., 2004; Nukui T., 2004; Тарасенко О.А., 2005; Исхакова Г.М., 2006; Ступко Е.Е., 2011; Дюжев Ж.А., 2011; Ткачев В.Н., 2012; Vichi S., 2012). Была установлена достоверная ассоциация привычного невынашивания беременности, с наличием функционально ослабленных аллелей всех трех генов II фазы детоксикации (Sata F., 2005). Обнаружена статистически значимая связь с количеством самопроизвольных аборт для "ненулевого" генотипа *GSTT1* (Фетисова И.Н., 2006; Куценко И.Г., 2009).

Полиморфизм генов системы GST, возможно, влияет и на процесс оплодотворения. Существуют исследования, где показано, что при ингибировании активности *GSTM1* и *GSTP1* сперматозоиды утрачивали способность к нормальной акросомальной реакции и, соответственно, к оплодотворению (Загарских Е.Ю., 2011). У мужчин с репродуктивными нарушениями отмечено накопление низкофункциональных аллелей

семейства глутатион-S-трансфераз, которые за счет своей неполноценности способствуют накоплению токсических веществ, негативно влияющих на сперматогенез (Varanova H., 1999). Метаанализ 15 исследований по методу случай – контроль выявил повышенную вероятность олигоастенотератозооспермии у лиц с нулевым генотипом изоформы *GSTM1*, частота которого у европеоидов колеблется в диапазоне 42-60% (Tang M. et al., 2012).

Большая часть идиопатических форм, на самом деле, генетически обусловлена и связана с мутациями и полиморфизмом многих генов - развитие сперматозоидов регулируют более 2000 генов, только 230 из них находятся в Y хромосоме (Safarinejad M.R, 2010). Генетические дефекты, снижающие фертильность мужчин, являются сегодня предметом активного изучения (Дюжев Ж.А., 2007). В последние годы стало ясно, что плохое качество сперматозоидов - причина не только отсутствия беременности, но и нарушений развития зародышей, врожденных аномалий и даже рака у детей. В основе этого - нарушения структуры хроматина сперматозоидов.

Наличие на X - хромосоме генов, ответственных за сперматогенез, вызывает немало споров. Проведен функциональный анализ гена *USP26*, обнаруженного на X - хромосоме, оказывающего влияние на функции гематотестикулярного барьера и развитие клеток Сертоли и доказана его роль в активации рецепторов андрогена при мужском бесплодии (Гусейнова К.А., Шишиморова М.С., 2014). Также среди других генетических причин неэффективности лечения бесплодия нужно отметить присутствие определенных мутаций генов, которые отвечают за метаболизм лекарственных препаратов, существенно увеличивающие вероятность повреждений ДНК в половых клетках, приводя к их потере, изменению морфологии и подвижности (Joffe M., 2010). Важно, что одни и те же факторы риска в зависимости от генетических особенностей мужчин могут либо снижать фертильность, либо нет. К примеру, в качестве

предрасполагающих факторов бесплодия при варикоцеле описаны микроделеции некоторых митохондриальных генов, недостаточность белков теплового шока, экспрессии каспаз, Bak, p53 и ряда других факторов, противостоящих окислительному стрессу и нарушающих соотношение пролиферация - апоптоз, аутоиммунные реакции против сперматозоидов (Guo S.J., 2012; Божедомов В.А., 2012; Gashti N.G., 2013). Факторами риска развития бесплодия при хроническом простатите является присутствие в сперме Anaerococcus, нарушение равновесия активация/апоптоз спермальных лейкоцитов, степень гиперпродукции активных форм кислорода (Alshahrani S., McGill J., Agarwal A.A., 2013). Таким образом, именно генетически детерминированные особенности функционирования системы биотрансформации ксенобиотиков делают уникальным каждого индивида в отношении его адаптационных возможностей - устойчивости или чувствительности к повреждающим экзо- и эндогенным факторам.

Анализ отечественной и зарубежной литературы со всей очевидностью свидетельствует, что наблюдающийся в последние годы катастрофический рост репродуктивных нарушений у мужчин является отражением общей коморбидной отягощенности мужской популяции. Очевидно, что не для всех патогенетических механизмов нарушений репродуктивной системы у мужчин разработаны в настоящее время корректные методы лабораторного тестирования. Наблюдения показывают, что, несмотря на особое внимание, которое уделяется этой проблеме, диагностика имеющимися методами затруднена, а шансы устранения бесплодия чрезвычайно низки.

Для разработки эффективных методов защиты от действия факторов, угнетающих сперматогенную функцию человека, очевидно, требуется более детальное изучение механизмов их повреждающего эффекта при изолированном и сочетанном воздействиях. Совершенствование схем комплексного клиничко-androлогического, генетического и лабораторного обследования пациентов с нарушениями репродуктивной функции является

важной задачей в диагностике бесплодия различного генеза у мужчин в условиях применения современных репродуктивных технологий. Охрана репродуктивного здоровья мужчин требует усиленного внимания и дальнейшей дифференциации подходов к вопросам здорового образа жизни.

Глава 2. Материалы и методы исследования.

2.1. Дизайн исследования.

2.1.1. Общая характеристика обследуемых групп.

Работа выполнена в ФГБНУ “Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека” (г. Иркутск) (директор - д.м.н., проф. РАН Л.В. Рычкова) на базе лабораторий: патофизиологии репродукции (зав. лабораторией – д.б.н., Л.А. Гребенкина), персонализированной медицины (зав. лабораторией – д.м.н., Т.А. Баирова), на базе ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр» (г. Улан-Удэ) (главный врач - к.м.н., А.В. Борголов) в период с 2013 по 2016 гг. Статистические расчеты проведены на кафедре информатики и компьютерных технологий ГБОУ ДПО “Иркутская Государственная медицинская академия последипломного образования” МЗ РФ (зав. кафедрой - доцент, И.М. Михалевич). Объектом исследования 522 мужчины (19-40 лет, средний возраст - $31,7 \pm 9,7$ лет) разных этнических групп Восточной Сибири.

Проведена оценка биохимических и генетических параметров у пациентов европеоидов (на примере русских) и монголоидов (на примере бурят) с репродуктивными нарушениями в сравнении с контрольными группами соответствующего возраста и этнической принадлежности.

Ретроспективно проведен анализ результатов обследования мужчин бурятской ($n=143$, средний возраст $31,6 \pm 5,9$ лет) и русской ($n=222$, средний возраст $29,9 \pm 5,3$ лет) национальностей из бесплодных семейных пар, обратившихся в ГБУЗ Республиканский перинатальный центр г. Улан-Удэ. Сформированы две контрольные группы в составе 53 бурят и 104 русских

(средний возраст $31,9 \pm 7,5$ и $30,2 \pm 3,6$ лет соответственно), состоящие из практически здоровых мужчин с реализованной репродуктивной функцией. По возрасту, росто-весовым показателям все четыре группы обследования были сопоставимы.

Критериями включения в контрольную группу служили: репродуктивный возраст (20-45 лет), наличие у партнерши в анамнезе беременности, закончившейся родами в течение последних 2-х лет, отсутствие нейроэндокринных нарушений, отсутствие тяжелой соматической патологии, нормозооспермия. Преобладающее большинство мужчин работали служащими (55%), являлись городскими жителями, состояли в браке (83%).

Критериями включения в клиническую группу служили: возраст от 20 до 45 лет, неспособность зачать ребенка в течение 1 года и более, патозооспермия (олигоастенозооспермия).

Критерии исключения: инфекции, передающиеся половым путем, ожирение, сахарный диабет 1 и 2 типа, артериальная гипертония 1 и 2 степени, воспалительные заболевания урогенитального тракта, генетические аномалии (*AZF*-делеции, *CFTR*-мутации, мутационные изменения числа *CAG*-повторов, контролируемые андрогеновыми рецепторами (*AR*)), эндокринное бесплодие.

Гормональный статус в группах обследованных мужчин с бесплодием разных этнических групп по сравнению с группами практически здоровых мужчин представлен в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 - Концентрации некоторых гормонов у фертильных и инфертильных европеоидов

Показатели	Инфертильные N=222	Фертильные N=104	Уровень значимости
	M±s, mediana, min-max		

Пролактин, мМЕ/л	365,2±286,2 287,1 86,9-570	320,4±143,4 337,7 199-416	P>0,05
ФСГ, мМЕ/мл	11,50±9,18 5,5 1,34-11,97	12,33±8,29 3,1 2,9-12,2	P>0,05
ЛГ, мМЕ/мл	4,27±2,44 3,82 3,2-8,95	4,7±0,55 5,0 2,9-5,5	P>0,05
Тестостерон общий, нмоль/л	17,08±8,77 16,2 6,12-41,7	28,4±3,67 28,65 19,8-37,4	P<0,05
Тестостерон свободный, пмоль/л	48,66±13,33 43,2 28,5-90,1	33,04±1,95 33,6 28,7-37,9	P<0,05

При сравнении гормонального статуса европеоидов с бесплодием в сравнении с практически здоровыми фертильными мужчинами выявлены отличия по уровню общего и свободного тестостерона. В группе монголоидов с бесплодием выявлены отличия по уровню свободного тестостерона в сравнении с фертильными монголоидами.

Таблица 2 - Концентрации некоторых гормонов у фертильных и инфертильных монголоидов

Показатели	Инфертильные N=143	Фертильные N=53	Уровень значимости
	M±s, mediana, min-max		
Пролактин, мМЕ/л	434,1±322,4 351,3 50,1-519,1	436,8±144,5 306,5 134-461	P>0,05
ФСГ, мМЕ/мл	10,95±10,34 6,66 1,5-13,42	11,94±2,48 4,8 1,55-13,7	P>0,05
ЛГ, мМЕ/мл	5,11±2,75 4,54 1,2-10,57	3,64±1,34 3,5 1,8-8,2	P>0,05
Тестостерон общий, нмоль/л	15,88±7,38 15,1 5,25-29,6	19,03±5,43 17,8 9,9-27,7	P>0,05

Тестостерон свободный, пмоль/л	51,5±9,01 48,45 32,6-76,5	29,23±12,88 27,5 15,9-77,4	P<0,05
---------------------------------------	---------------------------------	----------------------------------	--------

В работе с обследуемыми соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (2000 г., последний пересмотр Сеул, октябрь, 2008)).

Дизайн исследования.



2.2. Методы исследования

Клинические методы

Проведен анкетный опрос мужчин из бесплодных супружеских пар и анализ медицинской документации. При анкетировании особое внимание уделялось семейному анамнезу, перенесенным или сопутствующим заболеваниям, травмам, наличию профессиональных вредностей и значимых воздействий внешних факторов. К последним относили ионизирующее излучение, электромагнитные поля сверхвысокой частоты, высокую температуру внешней среды, недостаточное питание, ограничение потребления белков, витаминов, поступление в организм ядов и токсичных веществ, в том числе прием лекарственных средств, злоупотребление алкоголем, курение.

С целью унификации и стандартизации этапов обследования пациентов, состоящих в бесплодном браке, применяли алгоритм диагностики мужского бесплодия, разработанный согласно "Руководству ВОЗ по стандартизированному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар" (1997). Общеклиническое обследование пациентов из бесплодных супружеских пар и мужчин из группы контроля включало: сбор анамнеза, антропометрию, осмотр и пальпацию наружных половых органов, объем яичек измерялся с использованием орхидометра Прадера.

Основополагающим звеном в диагностике мужского бесплодия явилось исследование эякулята, которое проводили согласно документу "Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята и сперм-цервикального взаимодействия" (2010) двукратно с минимальным интервалом 2 недели. Подсчет количества сперматозоидов и оценку их подвижности осуществляли в нативном препарате в камере Горяева при 200-кратном увеличении, морфологические формы сперматозоидов и другие клетки эякулята оценивали сначала в нативном препарате при увеличении $\times 400$, затем в окрашенных препаратах при увеличении $\times 900$. Окраску

препаратов проводили по Романовскому (раствор красителя азур-эозина производства ОАО ПО "ТОС", Россия). Оценку жизнеспособности сперматозоидов оценивали путем окраски нативного препарата 3% раствором эозина по Блюму (Долгов В.В. и соавт., 2006).

Обследование на инфекции уrogenитального тракта включало: микроскопию соскоба из уретры и секрета предстательной железы, культуральный метод, прямую иммунофлюоресценцию (ПИФ), полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и иммуноферментный анализ крови (ИФА) с целью обнаружения трихомонад, гонококков, хламидий и генитальных микоплазм.

Лабораторные методы исследования

Биохимические методы исследования (показатели процессов ПОЛ и системы АОЗ) проводились в лаборатории патофизиологии репродукции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (зав. лаб. - д.б.н., Л.А. Гребенкина).

Генетические исследования проводились в лаборатории персонализированной медицины ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (зав. лаб. - д.м.н., Т.А. Баирова).

В качестве материала для биохимических исследований использовали эякулят, сыворотку, плазму крови и гемолизат, приготовленный из эритроцитов. Забор крови проводили из локтевой вены, натощак с 8 до 9 часов утра в соответствии с общепринятыми требованиями.

Определение субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ.

Субстраты с изолированными Дв. св. (двойные связи), ДК (диеновые конъюгаты), КД и СТ (кетодиены и сопряженные триены)

(Волчегорский И.А. и соавт., 1989).

Принцип метода основан на интенсивном поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов в области 220 (Дв.св.), 232 (ДК), 278 (КД и СТ) нм. Измерения производились на

спектрофотометре СФ - 2000. Для расчета ДК использовался молярный коэффициент экстинкции: $K=2,2 \cdot 10^5$ Моль⁻¹ См⁻¹. Содержание Дв.св. и КД и СТ выражали в усл. ед., ДК в мкмоль/л.

ТБК-активные продукты (Гаврилов, В.Б. и соавт., 1987).

Метод основан на том, что при нагревании в кислой среде часть продуктов ПОЛ, относящихся к классу эндоперекисей, разлагается с образованием малонового диальдегида, связывание молекулы которого с двумя молекулами ТБК приводит к формированию окрашенного комплекса. Реакцию проводили под контролем внутреннего и внешнего стандарта, используя контрольный (0,2 мл дистиллированной воды вместо сыворотки) и стандартный (0,2 мл $5 \cdot 10^{-6}$ М раствора 1,1,3,3-тетраметоксипропана («ICN»)) вместо сыворотки, что соответствует содержанию 1 нмоль МДА пробы) растворы. В каждой пробе регистрировали интенсивность флуоресценции при $\lambda_{возб.}=515$ нм и $\lambda_{исп.}=554$ нм на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония). Концентрацию ТБК-АП выражали в мкмоль/л.

Активность супероксиддисмутазы (СОД) (Misra, H.P. et al, 1972).

Метод основан на способности СОД тормозить реакцию аутоокисления адреналина при рН=10,2. Реакцию в пробах, содержащих гемолизат эритроцитов, начинали добавлением адреналина. Измерение активности СОД проводили на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония) при $\lambda=320$ нм. За условную единицу активности фермента принимали такое количество СОД, которое требовалось для ингибирования скорости аутоокисления адреналина на 50%. Активность СОД выражали в усл.ед.

АОА (антиокислительная активность) (Клебанов Г.И. и др., 1988).

Для оценки АОА использовали модельную систему, представляющую собой суспензию липопропротеидов желтка куриных яиц, позволяющую оценить способность сыворотки крови тормозить накопление ТБК – активных

продуктов в суспензии. ПОЛ индуцировали добавлением $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, причем контрольная проба не содержала плазму крови. АОА определяли на спектрофотометре СФ-2000 и выражали в усл. ед. оптической плотности.

α - токоферол и ретинол (Черняускене, Р.Ч. и соавт., 1984).

Этот метод предусматривает удаление веществ, препятствующих определению путем омыления проб в присутствии больших количеств аскорбиновой кислоты и экстракцию неомыляющихся липидов гексаном с последующим флуориметрическим определением содержания α - токоферола и ретинола на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония). В качестве внешнего стандарта использовались: D,L, - α -токоферол фирмы "Serva" и all-trans-retinol фирмы "Sigma". При этом α -токоферол обладает интенсивной флюоресценцией с максимумом возбуждения при $\lambda=294$ нм и излучения при $\lambda =330$ нм; ретинол - при $\lambda=335$ и $\lambda=460$ нм. Содержание α -токоферола и ретинола выражали в мкмоль/л.

Восстановленный и окисленный глутатионы (Hissin, P.J. et al., 1976).

Суть метода заключается в способности восстановленного глутатиона (GSH) специфично реагировать с ортофталевым альдегидом при pH 8.0 с образованием флуоресцентного продукта, который может быть активирован при 350 нм с пиком эмиссии при 420 нм. Определение окисленного глутатиона (GSSG) проводили аналогично с ортофталевым альдегидом флуориметрическим методом, но в более щелочной среде (pH 12). Кроме того, для предотвращения окисления GSH в GSSG в пробы добавлен N-этилмалиенин. Условия регистрации флуоресценции были идентичны. Измерения проводились на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония) при $\lambda_{ex}=350$ нм и $\lambda_{em}=420$ нм. Концентрацию GSH и GSSG выражали в ммоль/л.

Глутатион-S-трансфераза (Карпищенко А.И., 2002).

Активность глутатион-S-трансферазы определяли по скорости образования глутатион-S-конъюгатов между GSH и 1-хлор-2,4-динитробензолом (ХДНБ). Увеличение концентрации конъюгатов в ходе реакции регистрировали спектрофотометрически при длине волны 340 нм на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония) (максимум поглощения глутатион-S-ХДНБ).

Глутатионпероксидаза (Карпищенко А.И., 2002).

Мерой активности глутатионпероксидазы является скорость окисления GSH в присутствии гидроперекиси трет-бутила (ГПТБ). Концентрацию GSH до и после инкубации определяли спектрофотометрически на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония) при длине волны 412 нм в кювете с длиной оптического пути 10 мм против дистиллированной воды. В основе развития цветной реакции лежит взаимодействие SH-группы GSH с 5,5-дитиобис-2-нитробензойной кислотой (ДТНБК) с образованием окрашенного продукта тионитрофенильного аниона (ТНФА). Количество последнего прямо пропорционально количеству SH-групп GSH, прореагировавших с ДТНБК. Присутствие азидата натрия (NaN_3) в инкубате подавляет каталазную и псевдокаталазную активность в пробе и не влияет на активность ГПО.

Глутатионредуктаза (Карпищенко А.И., 2002).

Принцип метода определения глутатионредуктазы основан на каталитическом НАДФ•Н-зависимом преобразовании окисленной формы глутатиона в восстановленную, интенсивность которого может быть оценена по скорости снижения экстинкции проб при длине волны 340 нм, на которой раствор НАДФ•Н имеет максимум светопоглощения. По степени увеличения количества восстановленного глутатиона в среде инкубации рассчитывается активность фермента.

*Определение коэффициента окислительного стресса
(КОС) (Колесникова Л.И., 2011; 2012)*

Метод индивидуальной оценки окислительного стресса при помощи расчета интегрального коэффициента по соотношению про- и антиоксидантных факторов.

$$КОС = \frac{(ДК_i / ДК_n) * (КД \text{ и } СТ_i / КД \text{ и } СТ_n) * (ТБК - АП_i / ТБК - АП_n)}{(СОД_i / СОД_n) * (GSH_i / GSH_n) * (\alpha - \text{токоферол}_i / \alpha - \text{токоферол}_n) * (\text{ретинол}_i / \text{ретинол}_n)}$$

где *i* – уровни показателей обследуемых пациентов; *n* – уровни показателей контрольной группы, при КОС > 1 регистрируют развитие окислительного стресса.

Молекулярно-генетические методы.

Материалом для исследования полиморфизмов генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* служила ДНК, выделенная из образцов венозной крови, смешанной с антикоагулянтом. Выделение ДНК проводили сорбентным методом, набором реагентов «ДНК-Сорб-В», производитель ФГУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия). Исследование *I/D* (инсерция/делеция) полиморфизма двух генов *GSTM1*, *GSTT1* проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в автоматическом термоциклере «Терцик» наборами реагентов, производитель ФГУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия).

Детекцию продуктов амплификации осуществляли в 3%-ном агарозном геле, результаты электрофореза регистрировали и документировали с помощью системы компьютерного гельдокументирования «GelDoc». Гены *GSTT1* и *GSTM1* анализировались на наличие или отсутствие делеции, то есть "+/+" - нормальная аллель гена, "0/0" - полная делеция.

Исследование однонуклеотидных полиморфизмов гена *GSTP1-Ile105Val (Rs1695)*, приводящих к замене изолейцина на валин в положении 105 белка и *Ala114Val (Rs1138272)*, приводящих к замене аланина на валин в положении 114 белка проводили методом ПЦР в режиме реального времени

на приборе ДТ-прайм производитель ДНК-технология (Россия) наборами реагентов для амплификации ФГУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия).

Гены *GSTT1* и *GSTM1* анализировали на наличие или отсутствие делеции, то есть "+/+" - нормальная аллель гена, наличие делеции по одному гену "+/0", "0/+" соответственно, "0/0" - полная делеция. Для *GSTP1* описано три аллельных варианта гена, связанных с полиморфизмом нуклеотидных последовательностей в 105 и 114 кодонах. Аллель *GSTP1 A* ("дикий тип") имеет АТС (*Ile*) в кодоне 105 и GCG (*Ala*) в кодоне 114. Для аллеля В характерны кодоны GTC (*Val*) и GCG (*Ala*) соответственно, для аллеля С - GTC (*Val*) и GTG (*Val*). Обе аминокислотные замены происходят в активном центре фермента, поэтому для аллелей характерна разная ферментативная активность белковых продуктов (Дюжев Ж.А.,).

Варианты заключений:

Ile/Ile, Ala/Ala - функциональный вариант полиморфизма (активность фермента тета-1 глутатион-S-трансферазы сохранена);

Ile/Val, Ala/Val - нефункциональная форма полиморфизма (активность фермента тета-1 глутатион-S-трансферазы снижена);

Val/Val - нефункциональный мутантный вариант полиморфизма, связанный с увеличением риска заболевания (фермент не синтезируется).

Методы статистического анализа

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических и прикладных программ STATISTICA 6.1 Stat-Soft Inc., США. Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Проверка равенства генеральных дисперсий осуществлялась с помощью критерия Фишера (F-test). Вследствие того, что выборка характеризовалась преимущественно неправильным распределением, оценку различий

количественных показателей между изучаемыми группами проводили непараметрическими методами статистического анализа для независимых выборок с использованием критериев Манна – Уитни (Mann – Whitney (U-test), Вальда – Вольфовица (Wald – Wolfowitz Runs Test (W-W test) и Колмогорова – Смирнова (Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K-S test)). Приводили описательные статистики: среднее, стандартное отклонение, медиану, 25-й и 75-й процентиль. Для сравнения двух групп по качественному признаку использовался критерий χ^2 , трех и более групп – точный критерий Фишера. Для анализа внутригрупповой взаимосвязи количественных признаков применяли корреляционный анализ Спирмана (Лапач С.М., 2000; Юнкеров 2005; Ланг Т.А., 2011; Докин В.Н., 2013). Различия сравниваемых показателей считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Межгенное взаимодействие полиморфных вариантов исследуемых генов оценивали с помощью биоинформативного метода мультифакторного моделирования геномных взаимодействий - снижение мультифакториальной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction или MDR) в программе открытого доступа MDR 3.0.2 (www.epistasis.org/mdr.html).

Метод MDR позволяет одновременно оценивать взаимодействие всех исследуемых аллелей полиморфных вариантов генов, влияющих на заболевание, уменьшает размерность числа рассчитываемых параметров на основе создания новых переменных, с оценкой влияния сочетания генотипов на риск развития заболевания (Moore J. H., Williams S.M., 2002, 2004, Motsinger A.A. et al., 2006). В итоге межгенного анализа заболевание-контроль, программа формирует оптимальные модели межгенных взаимодействий, характеризующиеся такими показателями как тестируемая сбалансированная точность (training balance daccuracy, Tr. Bal. Acc), коэффициент перекрестной проверки или повторяемость (cross-validation consistency, C-VCons) – чувствительность, (sensitivity, Se) и специфичность (specificity, Sp).

Наилучшей предложенной моделью является модель с C-VCons не менее 90% (9/10) и с максимальной сбалансированной точностью, а также достоверностью менее 0,05. На основании полученной наилучшей модели проводится кластерный анализ с построением дендрограммы взаимодействия генов. Тип взаимодействия генов в дендрограмме оценивается по цветовой шкале (синергичное взаимодействие генов или усиление эффекта – красный и оранжевый цвет ветвей дендрограммы, коричневый – независимый эффект, зеленый – дублирование эффекта, синий – антогонистичное действие или ослабление), длина линии дендрограммы отражает силу взаимодействия генов (чем короче ветвь, тем сильнее взаимодействие и наоборот).

Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение

3.1.1. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в сыворотке крови и эякуляте фертильных мужчин репродуктивного возраста разных этнических групп

О состоянии процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы судили по изменению содержания в крови следующих показателей: субстратов ПОЛ с изолированными двойными связями (Дв.св.), продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), ТБК- активных продуктов (ТБК-АП); компонентам системы АОЗ: общей АОА крови; активности ферментативного (СОД, GSSG, GSH, GST, GPO, GR) и неферментативного (α -токоферол, ретинол) звеньев антиоксидантной защиты.

Сравнительный анализ содержания продуктов ПОЛ в крови обследуемых мужчин показал, что у европеоидов имели место повышенные уровни субстратов с Дв.св. на 17,5% ($p < 0,0001$) и ТБК-активных продуктов на 33,9% ($p = 0,002$) относительно показателей монголоидов (Таблица 1).

Таблица 1 - Сравнительная характеристика субстратов и продуктов ПОЛ в крови фертильных мужчин различных этнических групп ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%)

Показатели	Группы	
	Европеоиды n=104	Монголоиды n=53
Дв.св. (усл.ед.)	3,14 \pm 0,77	2,59 \pm 0,75*
	3,04	2,48
	2,58-3,88	2,1-3,04
ДК (мкмоль/л)	2,11 \pm 0,78	2,17 \pm 0,72
	2,10	2,22
	1,46-2,43	1,96-2,64
КД и СТ (усл.ед.)	0,40 \pm 0,22	0,43 \pm 0,26
	0,34	0,36
	0,26-0,40	0,24-0,52
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,06 \pm 0,80	0,70 \pm 0,43*
	0,77	0,51
	0,47-1,48	0,42-0,87

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald

– Wolfowitz Runs Test (W – Wtest) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – S test)).

У мужчин-европеоидов в системе антиоксидантной защиты были установлены: повышение общей АОА на 30% ($p=0,0006$), α -токоферола на 22% ($p=0,027$), ретинола на 29% ($p=0,042$) и концентрации GSH ($p=0,04$). Активность СОД в крови европеоидов была значимо ниже ($p<0,0001$) в сравнении с монголоидами. В отношении среднегрупповых значений остальных показателей отличий зарегистрировано не было (Таблица 2). Сопряженное возрастание активности основных антиоксидантов во многом определяет результат адаптивных преобразований метаболизма в ответ на различные факторы внешней среды, в развитии которых задействованы активные формы кислорода (Меньщикова Е.Б., 2006; Колесникова Л.И., 2012; Галимова Э.Ф., 2015). Повышенный уровень общей АОА, концентрации α -токоферола, ретинола и содержания GSH свидетельствует о том, что в группе мужчин-европеоидов антиоксидантная защита реализуется на разных этапах блокирования пероксидации в ответ на активацию процессов перекисного окисления липидов, характеризующуюся повышением всех продуктов липопероксидации.

Таблица 2 - Сравнительная характеристика содержания компонентов системы АОЗ в крови фертильных мужчин различных этнических групп ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%)

Показатели	Группы	
	европеоиды n=104	монголоиды n=53
Общая АОА (усл. ед.)	16,61±5,16 16,72 13,07-21,44	10,88±5,39* 10,55 5,74-13,23
СОД (усл. ед.)	1,77±0,08 1,74 1,71-1,83	1,83±0,05* 1,82 1,81-1,84
α -токоферол (мкмоль/л)	11,18±4,06 10,10 7,77-13,37	8,67±2,94* 7,63 7,49-9,11
Ретинол (мкмоль/л)	0,73±0,32 0,58 0,50-1,05	0,52±0,23* 0,43 0,36-0,54

GSH (ммоль/л)	2,07±0,26 2,13 1,83-2,21	1,99±0,18* 2,02 1,79-2,12
GSSG (ммоль/л)	1,96±0,52 1,79 1,75-1,96	2,07±0,37 1,93 1,82-2,06
GPO (мкмоль/мин*л)	530,67±282,63 551,0 262,0-728,0	576,74±168,46 572,0 437,0-699,0
GST (мкмоль/мин*л)	795,08±509,56 834,0 357,0-1114,0	928,85±868,47 409,0 254,0-1206
GR (мкмоль/мин*л)	1486,15±901,03 1311,00 796,0-2294,0	1331,26±1024,10 1167,0 529,0-1631,0

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – Wtest) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – S test)).

Таким образом, в процессе исследования у мужчин-европеоидов установлена активация процессов липопероксидации с накоплением первичных и конечных продуктов в сочетании с повышением активности ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты. В данном случае α -токоферол, скорее всего, функционирует как низкомолекулярный антиоксидант, редуцирующий алкил-пероксирадикалы ненасыщенных липидов и позволяет регулировать и интегрировать различные пути метаболизма в зависимости от возникающих физиологических потребностей (Clyne M., 2012; Тюзиков И.А., 2013; Галимова Э.Ф., 2015). Ретинол может выполнять роль, как самостоятельного антиоксиданта, за счет наличия в его молекуле сопряженных двойных связей, обеспечивающего сохранение функциональной стабильности клеточных мембран и блокаду процессов ПОЛ, так и синергиста α -токоферола. Необходимо отметить, что для ретинола антиоксидантная функция не является основной, поскольку в настоящее время он рассматривается как прогормон, трансформирующийся при окислении в истинный гормон

ретиноевую кислоту, которая образует прочные комплексы с цитоплазматическими рецепторами (Кулинский В.И., 2005). Данные комплексы связываются с определенными участками ДНК и стимулируют транскрипцию генов. Белки, которые образуются в результате стимуляции генов под влиянием ретиноевой кислоты, влияют на рост, дифференцировку, регенерацию тканей, а также оказывают влияние на реализацию репродуктивной функции (Кириленко Е.А., 2013). Восстановленный глутатион, благодаря наличию в своем составе цистеина очень быстро переходит из окисленного состояния в восстановленное. Основной его эффект реализуется посредством участия в работе антиоксидантных ферментов. Являясь для них субстратом, GSH выступает донором атомов водорода для перекисей (Hayes J.D., 2005; Кулинский В.И., 2009, 2010; Zhang H., 2012). Более высокие концентрации антиоксидантов у мужчин-европеоидов свидетельствует о наличии компенсаторных механизмов, направленных на снижение прооксидантов. Анализ содержания продуктов ПОЛ в эякуляте обследованных мужчин выявил у европеоидов сниженные уровни субстратов с Дв.св. на 21% ($p=0,009$), ДК на 23% ($p=0,01$) и КД и СТ на 26% ($p=0,004$) относительно монголоидов (Таблица 3).

Таблица 3 -Сравнительная характеристика субстратов и продуктов ПОЛ в эякуляте фертильных мужчин различных этнических групп ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%)

Показатели	Группы	
	Европеоиды n=104	Монголоиды n=53
Дв.св. (усл.ед.)	2,03±1,34 1,87 0,76-3,27	2,57±0,92* 2,62 1,62-3,24
ДК (мкмоль/л)	1,17±0,88 0,80 0,45-1,77	1,51±0,71* 1,34 0,86-1,88
КД и СТ (усл.ед.)	0,78±0,62 0,54 0,26-1,12	1,07±0,56* 0,94 0,86-1,88
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,07±0,64	1,13±0,68

	0,84 0,63-1,34	0,97 0,80-1,28
--	-------------------	-------------------

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – Wtest) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – S test)).

Антиоксидантная система является важным фактором, характеризующим адаптивные возможности организма и характеризует суммарную активность ферментативных и неферментативных ингибиторов свободно-радикального окисления. В процессе исследования в эякуляте у европеоидов отмечено снижение глутатион-S-трансферазы на 40% ($p=0,001$), повышение глутатионпероксидазы на 25% ($p=0,02$) и глутатионредуктазы на 41% ($p=0,02$) относительно аналогичных показателей в эякуляте монголоидов (Таблица 4).

Таблица 4 - Сравнительная характеристика содержания компонентов системы АОЗ в эякуляте фертильных мужчин различных этнических групп ($M \pm \sigma$, M_e , 25%-75%)

Показатели	Группы	
	европеоиды n=104	монголоиды n=53
Общая АОА (усл. ед.)	3,85±3,19 2,96 1,89-5,64	4,22±2,94 3,41 2,23-6,27
СОД (усл. ед.)	1,41±0,35 1,45 1,30-1,68	1,48±0,29 1,45 1,31-1,67
α -токоферол (мкмоль/л)	3,45±2,11 2,86 1,86-4,69	3,58±2,41 2,82 2,19-4,69
GSH (ммоль/л)	1,92±1,01 1,65 1,27-2,38	1,89±0,85 1,60 1,36-2,40
GSSG (ммоль/л)	1,77±0,82 1,58 1,29-2,01	1,67±0,79 1,57 1,29-1,78
GPO (мкмоль/мин*л)	72,68±47,74 64,0 35,0-85,0	54,69±42,08* 45,0 28,0-66,0
GST (мкмоль/мин*л)	454,27±453,06 248,5	753,59±711,34* 512,0

	139,0-529,0	139,0-1080,0
GR (мкмоль/мин*л)	1356,88±1153,55 720,0 499,0-1279,0	798,79±729,27* 566,0 365,0-829,0

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – WolfowitzRunsTest (W – Wtest) и Kolmogorov – SmirnovTwo-SampleTest (K – Stest)).

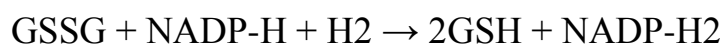
Полученные результаты свидетельствуют о том, что процессы липопероксидации и антиоксидантной защиты в семенной жидкости мужчин имеют свои особенности. Так, снижение первичных и промежуточных продуктов процесса липопероксидации указывает на то, что срабатывают механизмы инактивации образующихся липопероксидов за счет повышения синтеза глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, играющих ключевую роль в процессах обезвреживания эндогенных токсичных метаболитов в клетках и в формировании резистентности организма к различным воздействиям. Определение общей активности ферментов тиолдисульфидной системы приобретает в настоящее время большую диагностическую значимость, так как глутатион-S-трансферазной активностью обладают многие белки, локализованные в различных тканях и внутриклеточных компартментах.

Восстановленный глутатион (GSH), выступая акцептором гидроксильного радикала и синглетного кислорода, существенно снижает деструктивное и цитотоксическое действие свободных радикалов (Zhu Y. et al., 2007). Одновременно глутатион участвует в работе глутатионзависимых ферментов, которым принадлежит ведущая роль не только в обеспечении антиоксидантных процессов, но и в регуляции структуры и функций биологических мембран, в механизмах детоксикации (Меньщикова Е. Б. и соавт., 2006). Активная тиоловая группа и гамма-глутамильная пептидная связь, характерные для GSH делают его устойчивым к действию пептидаз. Многофункциональность GSH истекает из его химических свойств и позволяет быть одновременно как нуклеофильным агентом, так и активным

восстановителем. GSH взаимодействует с многочисленными электрофильными и окисляющими компонентами, такими как H_2O_2 , $\text{O}_2 \cdot^-$ и $\text{OH}\cdot$. GSH легко реагирует со свободными радикалами, отдавая атом водорода. Подобные взаимодействия обеспечивают защиту, нейтрализуя активный $\text{OH}\cdot$. В качестве восстановителя GSH играет важную роль в процессах детоксикации. Накопление активных форм кислорода и других токсичных веществ в организме вызывает активацию таких ферментов как глутатионпероксидаза и глутатионтрансфераза, что приводит к истощению внутриклеточного GSH в большинстве клеток. Снижение уровня GSH в клетках происходит одновременно с увеличением количества пероксидов, а также вследствие его утечки через плазматическую мембрану. В реакциях обезвреживания пероксидов образуется окисленный глутатион (GSSG), который обладает токсическим действием и быстро конвертируется обратно в GSH ферментом глутатионредуктазой, неотъемлемым элементом тиолдисульфидной системы и поддерживающей основной пул восстановленного глутатиона (Hayes J.D., 2005). Восстановленный глутатион во многих реакциях является донором атомов водорода, при этом две молекулы при окислении образуют димер через дисульфидную связь, который является окисленной формой глутатиона:



Обратная реакция катализируется ферментом глутатионредуктазой (GR) при использовании NADP-H:



глутатионредуктаза.

GPO - фермент, участвующий в процессе инактивации перекиси водорода. Поскольку это гидрофильное соединение, его проникновение в липидный слой мембран затруднено, и основная часть фермента локализована в цитозоле, а остальная - в митохондриях. Во многих реакциях, катализируемых, например, GPO или GST, две молекулы GSH соединяются

дисульфидной связью и образуют GSSG. Повышение активности GPO в эякуляте мужчин - европеоидов можно объяснить истощением пула GST, зарегистрированным в процессе исследования. В нормально функционирующей клетке эти два фермента работают совместно: восстанавливая глутатион, они предупреждают прогрессирование пероксидации и появление ее вторичных метаболитов. При снижении активности GST GPO мобилизуется, и ее активность увеличивается. GST - важный компонент антиоксидантной защиты от реакционных эндогенных метаболитов, образующихся при окислительном стрессе (Кулинский В.И., 2009, 2010; Zhang Н., 2012; Колесникова Л.И., 2013). Глутатион, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза и NADP-H образуют глутатионовую антиоксидантную систему, в которой глутатионредуктаза и NADP-H необходимы для восстановления окисленного глутатиона и его рециклирования. Восстановление с помощью глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы гидропероксидов предупреждает прогрессирование пероксидации и появление ее вторичных метаболитов. В обезвреживании вторичных продуктов пероксидации и других окисленных веществ ведущую роль играют глутатионтрансферазы. Они конъюгируют с глутатионом главные и наиболее токсичные продукты перекисного окисления липидов. Многокомпонентная система антиоксидантной защиты позволяет поддерживать интенсивность процессов липопероксидации на оптимальном уровне, без угрозы их резкой активации и участия в развитии различных патологических состояний. Глутатион и глутатионзависимые ферменты представляют собой универсальную антиоксидантную систему и функционируют во всех компартментах клетки. Этой системе, несомненно, и принадлежит главная роль в контроле поддержания продуктов ПОЛ на физиологическом уровне в эякуляте мужчин европеоидов.

Особенности течения метаболических процессов являются главным компонентом адаптационно-компенсаторных реакций в организме при воздействии на него природно-климатических условий среды проживания (Еремина Е.Р., 2011; Колесникова Л.И., 2013; Даренская М.А., 2014). Комплексное исследование состояния про- и антиоксидантного статуса у практически здоровых мужчин разных этнических групп расширяет представления об адаптации организма к внешним условиям среды обитания и может стать основой для эффективного мониторинга здоровья человека.

Сопряженное возрастание активности основных антиоксидантов во многом определяет результат адаптивных преобразований метаболизма в ответ на различные экзо- и эндогенные факторы, в развитии которых задействованы активные формы кислорода (Сазонтова Т.Г., 2007).

Проведенное исследование демонстрирует определенные особенности в системе — ПОЛ-АОЗ у мужчин европеоидов и монголоидов в крови и эякуляте. Интенсивное взаимодействие и баланс между про- и антиоксидантами в крови свойственен для мужчин-европеоидов, мужчины монголоиды, напротив, характеризуются аналогичными изменениями в эякуляте. Процессы перекисного окисления и антиоксидантной защиты, имея универсальный характер, влияют на адаптационно-метаболический потенциал. Полученные результаты свидетельствуют о гармонии всех функций организма у фертильных мужчин разных этнических групп, которая является обязательным условием, обеспечивающим эффективную общую приспособительную активность.

3.1.2. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови у мужчин репродуктивного возраста с бесплодием различных этнических групп

Таблица 5 - Сравнительная характеристика субстратов и продуктов ПОЛ в крови мужчин европеоидов с бесплодием ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%)

Показатели	Группы	
	Контрольная группа n=104	Группа с бесплодием n=222
Дв.св. (усл.ед.)	3,14±0,77 3,04 2,58-3,88	2,39±0,85* 2,35 1,89-2,94
ДК (мкмоль/л)	2,11±0,78 2,10 1,46-2,43	1,49±0,75* 1,36 0,94-1,96
КД и СТ (усл.ед.)	0,40±0,22 0,34 0,26-0,40	0,36±0,29 0,28 0,18-0,48
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,06±0,80 0,77 0,47-1,48	1,04±0,62 0,87 0,58-1,28

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – W test) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – S test)).

У мужчин-европеоидов с бесплодием по сравнению с фертильными донорами в сыворотке крови выявлено снижение содержания субстратов с Дв.св. на 24% ($p<0,0001$), ДК на 29% ($p<0,0001$) (Таблица 5). В системе АОЗ установлено снижение ретинола на 27% ($p<0,0001$), α -токоферола на 25% ($p<0,0001$), СОД ($p=0,0002$), GSH на 16% ($p<0,0001$), GPO на 68% ($p<0,0001$) и GR на 59% (Таблица 6).

Таблица 6 - Сравнительная характеристика содержания компонентов системы АОЗ в крови мужчин европеоидов с бесплодием ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%)

Показатели	Группы	
	Контрольная группа n=104	Группа с бесплодием n=222
Общая АОА (усл. ед.)	16,61±5,16 16,72 13,07-21,44	15,65±5,47 15,66 11,15-20,09
СОД (усл. ед.)	1,77±0,08 1,74 1,71-1,83	1,68±0,24* 1,73 1,58-1,85
α -токоферол (мкмоль/л)	11,18±4,06 10,10 7,77-13,37	8,38±3,11* 7,85 6,21-10,76

Ретинол (мкмоль/л)	0,73±0,32 0,58 0,50-1,05	0,53±0,25* 0,42 0,37-0,65
GSH (ммоль/л)	2,07±0,26 2,13 1,83-2,21	1,74±0,22* 1,70 1,60-1,94
GSSG (ммоль/л)	1,96±0,52 1,79 1,75-1,96	1,89±0,28 1,86 1,70-2,04
GPO (мкмоль/мин*л)	530,67±282,63 551,0 262,0-728,0	154,02±63,92* 168,0 100,0-189,0
GST (мкмоль/мин*л)	795,08±509,56 834,0 357,0-1114,0	897,49±706,17 571,0 411,0-1526,0
GR (мкмоль/мин*л)	1486,15±901,03 1311,00 796,0-2294,0	597,06±356,02* 691,0 169,0-905,0

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – W test) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – S test)).

Первичные продукты ПОЛ - ДК появляются на стадии образования свободных радикалов и увеличение их количества свидетельствует об ускорении их возникновения (Колесникова Л.И., 2011). В норме ДК участвуют в регулировании проницаемости мембран, скорости роста организмов и пролиферации клеток. При развитии патологии возможно накопление перекисей, что чревато серьезными нарушениями биомембран (Владимиров Ю.А., 1972, 2000). Однако, известно, что изменения нормальной интенсивности ПОЛ, как в сторону активации, так и торможения могут быть спровоцированы патологическими изменениями в клетках (Даренская М.А., 2014). Одним из основных факторов, характеризующих адаптивные возможности организма является антиоксидантная система крови. Снижение α -токоферола у европеоидов с бесплодием происходит за счет его активного участия в метаболических реакциях. Являясь структурным антиоксидантом, α -токоферол влияет на различные звенья

репродуктивной системы, снижает потребность в глутатионпероксидазе, играет роль как антирадикального, так и структурного стабилизирующего фактора (Wen J.C., 2006; Vignini A., 2008; Катикова О.Ю., 2009; Колесникова Л.И., 2011). Кроме того, он участвует в превращении β -каротина в ретинол, который, в свою очередь, влияет на пролиферацию и дифференцировку клеток. Ретинол принимает участие в синтезе кортикостероидных и половых гормонов (Горелов Ф.А., 2009). Снижение концентрации ретинола можно объяснить не только более низким антиоксидантным статусом плазмы крови мужчин с бесплодием, но и с тем обстоятельством, что ретинол при своем окислении превращается в ретиноевую кислоту, которая рассматривается как липофильный гормон и взаимодействует в ядре клеток-мишеней подобно стероидным гормонам (Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2005). Образовавшийся комплекс связывается с определенными участками ДНК и стимулирует транскрипцию генов. Белки, образующиеся в результате стимуляции генов под влиянием ретиноевой кислоты, влияют на рост, дифференцировку и регенерацию тканей, и могут оказывать влияние на реализацию репродуктивной функции (Ross S.A., Mc Caffery P.J., Drager U.C., De Luca L.M., 2000; Babaei H. et al., 2005). СОД играет ключевую роль, обеспечивая первичное антиокислительное звено, благодаря способности регулировать уровень супероксида, который является основным прооксидантом клетки. Активности СОД обычно достаточно для того, чтобы инактивировать активные формы кислорода в месте их образования, не допуская диффузии в среде макромолекул ткани (Bartz R.R., 2010; Burton G.J., 2011; Zhang L., 2011; Tsang C.K., 2014). Поэтому СОД является важнейшим элементом антиоксидантной защиты организма. Восстановленный глутатион, благодаря наличию в своем составе цистеина очень быстро переходит из окисленного состояния в восстановленное. Основной его эффект реализуется посредством участия в работе антиоксидантных ферментов. Являясь для них субстратом, GSH выступает

донором атомов водорода для перекисей (Галимова Э.Ф., 2013). Снижение концентрации GSH у европеоидов с бесплодием во многом обусловлено расходом тиола для обратимого связывания с SH-группами белков, которые в прооксидантной ситуации подвергаются окислению в первую очередь.

Срыв антиоксидантной защиты характеризуется развитием синдрома липопероксидации разных компонентов клеток и тканей и может привести к следующим изменениям: повреждению мембран, инактивации или трансформации ферментов, подавлению деления клеток, накоплению в клетке инертных продуктов полимеризации.

Процессы ПОЛ у мужчин-монголоидов с бесплодием характеризуется снижением первичных продуктов липопероксидации ДК на 26% ($p < 0,0001$) и повышением ТБК-АП на 36% ($p < 0,0001$) в сравнении с фертильными мужчинами (Таблица 7).

Таблица 7 - Сравнительная характеристика субстратов и продуктов ПОЛ в крови мужчин монголоидов с бесплодием ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%)

Показатели	Группы	
	Контрольная группа n=53	Группа с бесплодием n=143
Дв.св. (усл.ед.)	2,59±0,75 2,48 2,1-3,04	2,39±1,09 2,26 1,32-3,20
ДК (мкмоль/л)	2,17±0,72 2,22 1,96-2,64	1,59±0,73* 1,60 0,96-1,94
КД и СТ (усл.ед.)	0,43±0,26 0,36 0,24-0,52	0,49±0,37 0,36 0,20-0,62
ТБК-АП (мкмоль/л)	0,70±0,43 0,51 0,42-0,87	1,07±0,46* 1,06 0,64-1,35

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – W test) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – S test)).

Рост ТБК-АП указывает на быстрое вовлечение процессов ПОЛ в патогенетические механизмы развивающихся структурно – функциональных нарушений в клетках органов и тканей и свидетельствует не только об интенсивном метаболизме первичных продуктов ПОЛ, но, и вероятно о замедленном выведении этих токсичных веществ из организма (Бурлакова Е.Б., 1987). В системе антиоксидантной защиты у мужчин-монголоидов с бесплодием установлено повышение уровня общей АОА крови на 13% ($p=0,026$) и концентрации ретинола на 25% ($p=0,0002$) при снижении активности СОД на 8% ($p<0,0001$), уровня GSH на 10% ($p<0,0001$), GPO на 70% ($p<0,0001$) и GR на 31% ($p=0,0003$) (Таблица 8).

Таблица 8 - Сравнительная характеристика содержания компонентов системы АОЗ в крови мужчин монголоидов с бесплодием ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%)

Показатели	Группы	
	Контрольная группа n=53	Группа с бесплодием n=143
Общая АОА (усл. ед.)	10,88±5,39 10,55 5,74-13,23	12,51±4,15* 12,03 8,66-15,86
СОД (усл. ед.)	1,83±0,05 1,82 1,81-1,84	1,69±0,15* 1,70 1,63-1,76
α-токоферол (мкмоль/л)	8,67±2,94 7,63 7,49-9,11	8,88±2,93 8,68 6,73-10,01
Ретинол (мкмоль/л)	0,52±0,23 0,43 0,36-0,54	0,69±0,32* 0,59 0,42-0,98
GSH (ммоль/л)	1,99±0,18 2,02 1,79-2,12	1,79±0,27* 1,75 1,61-1,89
GSSG (ммоль/л)	2,07±0,37 1,93 1,82-2,06	2,03±0,33 1,94 1,82-2,1
GPO (мкмоль/мин*л)	576,74±168,46 572,0 437,0-699,0	169,66±60,28* 183,0 144,0-199,0
GST (мкмоль/мин*л)	928,85±868,47	1021,76±998,01

	409,0 254,0-1206	682,0 288,0-1375,0
GR (мкмоль/мин*л)	1331,26±1024,10 1167,0 529,0-1631,0	913,49±561,18* 773,0 548,0-1399,0

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – W test) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – S test)).

Особенности процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у инфертильных мужчин-монголоидов, выражающиеся в повышении ТБК-АП, ретинола и общей антиокислительной активности, свидетельствуют о специфичности метаболических реакций и проявлении компенсаторных возможностей организма с одной стороны. С другой стороны, установленное снижение мощности ферментативного звена антиоксидантной защиты, в частности глутатиондисульфидной системы, которая может не справиться с процессами окислительной модификации липидов, тем самым способствуя усилению процессов липопероксидации, свидетельствует о развитии окислительного стресса. Для работы глутатионзависимых ферментов необходим восстановленный глутатион, который синтезируется преимущественно в печени глутатионсинтетазой или восстанавливается в реакции с глутатионредуктазой (Zhang H., 2012; Atig F., 2012). Глутатион, являясь субстратом для глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы, выступает донором атомов водорода для перекиси водорода и липидных перекисей, поддерживает в восстановленном состоянии SH-группы мембранных белков, способствуя сохранению целостности мембраны, нормальному осуществлению транспорта (Chabory E., 2010). Снижение активности важнейшего компонента антиокислительной системы - GSH может быть следствием повреждающего действия активных форм кислорода. Уменьшение содержания GSH ведет к повышению доступности мембраны для токсического воздействия продуктов перекисного окисления липидов. Также глутатион может выполнять коферментные

функции, участвовать в обмене эйкозаноидов, выступать в качестве резерва цистеина, влиять на биосинтез нуклеиновых кислот и белка, защищать от ксенобиотиков, повышать резистентность клеток к вредным воздействиям (Lash L.H., 2007). GPO - фермент, участвующий в процессе инактивации перекиси водорода. Поскольку это гидрофильное соединение, его проникновение в липидный слой мембран затруднено, и основная часть фермента локализована в цитозоле, а остальная - в митохондриях. Во многих реакциях, катализируемых, например, GPO или GST, две молекулы GSH соединяются дисульфидной связью и образуют GSSG. Снижение активности GR, возможно, связано с его активным участием в процессе биорегенерации GSSG (Hayes J.D., 2005).

Таким образом, установлено, что немаловажная роль в патогенезе мужского бесплодия принадлежит активации процессов свободнорадикального окисления: дисбалансу между прооксидантами и антиоксидантами, приводящему к избытку свободных радикалов и накоплению высокотоксичных продуктов окислительного стресса у мужчин с бесплодием. Полученные результаты исследования свидетельствуют о неблагоприятном про- и антиоксидантном статусе мужчин с бесплодием как европеоидов, так и монголоидов. Установленные различия свидетельствуют о разной степени активности метаболических процессов в крови и эякуляте у инфертильных мужчин разных этнических групп.

3.1.3. Исследование показателей системы липопероксидации и антиоксидантной защиты в эякуляте мужчин с бесплодием различных этногрупп

Окисление жирных кислот способно вызвать повреждение сперматозоидов за счёт нарушения целостности и проницаемости их мембран, что может привести к снижению в анализе спермы всех трёх показателей: концентрации, подвижности и морфологии (Кошмелев А.А., 2012; Кидун К.А., 2013; Садретдинов Р.А., 2016). В эякуляте мужчин-

европеоидов с бесплодием было установлено повышение всех продуктов липопероксидации - Дв.Св. на 19% ($p=0,001$), ДК на 25% ($p<0,0001$), КД и СТ на 36% ($p<0,0001$) и ТБК-АП на 16% ($p=0,008$) (Таблица 10).

Таблица 10 - Сравнительная характеристика субстратов и продуктов ПОЛ в эякуляте фертильных и инфертильных мужчин европеоидов ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%)

Показатели	Группы	
	Контрольная группа n=104	Группа с бесплодием n=222
Дв.св. (усл.ед.)	2,03±1,34 1,87 0,76-3,27	2,52±1,24* 2,47 1,54-3,32
ДК (мкмоль/л)	1,17±0,88 0,80 0,45-1,77	1,57±0,82* 1,52 0,92-2,18
КД и СТ (усл.ед.)	0,78±0,62 0,54 0,261,12	1,23±0,59* 1,26 0,82-1,60
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,07±0,64 0,84 0,63-1,34	1,27±0,64* 1,09 0,80-1,51

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – W test) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – S test)).

Изменяя функционально-структурные свойства мембраны, липоперекиси создают неблагоприятные условия для функционирования биологически важных веществ, действие которых инициируется в липидном слое мембраны. Как известно, жирорастворимые гормоны, в том числе половые, в физиологических условиях легко преодолевают клеточные мембраны, в состав которых входят жирные кислоты, и проникают внутрь клетки и клеточного ядра, где выполняют регуляторные функции. Половые гормоны, в зависимости от их концентрации и соотношения с другими гормонами, угнетают или стимулируют секрецию гонадотропинов и тем самым изменяют функциональную активность гонадотропоцитов аденогипофиза. При выраженном недостатке антиоксидантов проникновение

гонадотропных гормонов в цитоплазму клетки становится затруднительным (Загарских Е.Ю., 2011; Колесникова Л.И., 2012).

Антиоксидантная система защиты у мужчин-европеоидов с бесплодием характеризуется повышением общей АОА на 22% ($p=0,0004$) и GST на 27% ($p=0,01$) и одновременным снижением α -токоферола на 18% ($p=0,0006$), GSH на 24% ($p<0,0001$), GPO на 30% ($p<0,0001$) и GR на 45% ($p<0,0001$) (Таблица 11). Повышенные уровни продуктов липопероксидации указывают на наличие окислительного стресса в эякуляте европеоидов и вызывают как повреждение мембранных структур, так и наследственного материала. Развитие окислительного стресса сопровождается снижением концентрации α -токоферола, нивелирующего действие свободных радикалов, в том числе стабилизацией биомембран, создаются условия для повышения окислительной деструкции белков, липидов. Восстановленная форма глутатиона, участвуя в нейтрализации оксидантов и в процессах транспорта веществ через мембраны, оказывает антитоксический эффект, поэтому установленное снижение его концентрации в эякуляте у европеоидов, без сомнения, является негативным фактором. Снижение активности GR свидетельствует о торможении основной функции фермента –восстановления GSSG в GSH. Уменьшение концентрации восстановленной формы трипептида неблагоприятно сказывается не только на системе АОЗ, но и на многочисленных других функциях GSH, в частности, он поддерживает в восстановленном состоянии эндогенные антиоксиданты, регулирует цикл оксида азота, участвует в биосинтезе и репарации ДНК, синтезе белков и простагландинов, является ключевым фактором так называемого λ -глутамильного цикла транспорта аминокислот в клетки и др. (Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2009).

Таблица 11 - Сравнительная характеристика содержания компонентов системы АОЗ в эякуляте фертильных и инфертильных мужчин европеоидов ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%)

Показатели	Группы	
	Контрольная группа n=104	Группа с бесплодием n=222
Общая АОА (усл. ед.)	3,85±3,19 2,96 1,89-5,64	4,92±2,12* 4,85 3,32-6,33
СОД (усл. ед.)	1,41±0,35 1,45 1,30-1,68	1,47±0,28 1,37 1,31-1,75
α-токоферол (мкмоль/л)	3,45±2,11 2,86 1,86-4,69	2,84±1,11* 2,28 2,04-3,64
GSH (ммоль/л)	1,92±1,01 1,65 1,27-2,38	1,45±0,49* 1,45 1,17-1,60
GSSG (ммоль/л)	1,77±0,82 1,58 1,28-2,01	2,31±2,12 1,59 1,52-1,67
GPO (мкмоль/мин*л)	72,68±47,74 64,0 35,0-85,0	50,38±18,78* 43,0 35,0-66,0
GST (мкмоль/мин*л)	454,26±453,06 248,5 139,0-529,0	618,21±527,55* 327,0 204,0-614,0
GR (мкмоль/мин*л)	1356,87±1353,55 720,0 499,0-1279,0	738,05±484,61* 715,0 524,0-781,0

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – W test) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – Stest)).

У мужчин-монголоидов с бесплодием по сравнению с фертильными донорами выявлено повышение промежуточного продукта КД и СТ на 17% (p=0,03) в эякуляте (Таблица 12). Увеличение продуктов липопероксидации может привести к перераспределению липидного и белкового компонентов в мембранах сперматозоидов и, как следствие, к изменению их структуры.

Таблица 12 - Сравнительная характеристика субстратов и продуктов ПОЛ в эякуляте фертильных и инфертильных мужчин монголоидов (M ± σ, Me, 25%-75%)

Показатели	Группы	
	Контрольная группа n=53	Группа с бесплодием n=143
Дв.св. (усл.ед.)	2,57±0,92 2,62 1,62-3,24	2,58±1,18 2,50 1,56-3,44
ДК (мкмоль/л)	1,51±0,71 1,34 0,86-1,88	1,39±0,69 1,42 0,96-1,70
КД и СТ (усл.ед.)	1,07±0,56 0,94 0,86-1,88	1,27±0,59* 1,38 0,82-1,70
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,13±0,68 0,97 0,80-1,28	1,13±0,55 1,00 0,71-1,32

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – W test) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – Stest)).

Результаты исследования системы АОЗ в эякуляте у мужчин-монголоидов с бесплодием показали повышение общей АОА на 18% (p=0,04) при снижении концентрации α -токоферола на 15% (p=0,03), активности GSH на 23% (p<0,0001) и GR на 24% (p=0,01) (Таблица 13). Состояние указанных величин показателей липопероксидации и факторов антиоксидантной защиты свидетельствует о наличии окислительного стресса в эякуляте монголоидов.

Таблица 13 - Сравнительная характеристика содержания компонентов системы АОЗ в эякуляте фертильных и инфертильных мужчин монголоидов (M ± σ , Me, 25%-75%)

Показатели	Группы	
	Контрольная группа n=53	Группа с бесплодием n=143
Общая АОА (усл. ед.)	4,22±2,93 3,41 2,23-6,27	5,13±2,77* 4,15 2,64-7,05
СОД (усл. ед.)	1,48±0,29 1,45 1,31-1,67	1,52±0,22 1,53 1,33-1,75

α -токоферол (мкмоль/л)	3,58±2,41 2,82 2,19-4,69	3,04±1,16* 2,59 2,24-3,50
GSH (ммоль/л)	1,89±0,85 1,60 1,36-2,40	1,45±0,42* 1,45 1,18-1,49
GSSG (ммоль/л)	1,67±0,79 1,57 1,29-1,78	2,21±3,88 1,59 1,52-1,67
GPO (мкмоль/мин*л)	54,69±42,07 45,0 28,0-66,0	46,41±20,59 43,0 25,0-66,0
GST (мкмоль/мин*л)	753,58±711,34 512,0 139,0-1080,0	863,64±752,61 614,0 204,0-1961,0
GR (мкмоль/мин*л)	798,79±729,27 566,0 365,0-829,0	607,49±350,12* 556,0 524,0-715,0

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – WolfowitzRunsTest (W – Wtest) и Kolmogorov – SmirnovTwo-SampleTest (K – Stest)).

В клинической практике при анализе патологических состояний и для выявления нарушений различного генеза, используются интегральные показатели – более чувствительные при оценке сбалансированности процессов ПОЛ-АОЗ, чем сравнение отдельных показателей. Для оценки степени выраженности прооксидантных процессов при различных патологических состояниях в работе использован интегративный показатель - **коэффициент окислительного стресса (КОС)**, представляющий собой отношение концентрации продуктов ПОЛ к факторам антиокислительной защиты (Колесникова Л.И., 2011; 2012).

Значение КОС>1 характеризуется как нарастание степени окислительного стресса, чем больше величина КОС, тем более активны процессы ПОЛ и менее эффективна система АОЗ у обследуемых пациентов. Величина КОС сыворотки крови в группе мужчин-европеоидов с бесплодием составила 1,5, а у монголоидов 1,4. Полученные данные указывают на

некоторые изменения в системе ПОЛ-АОЗ в сторону активности прооксидантного звена, подтверждают выше установленные результаты и свидетельствуют о наличии окислительного стресса в организме мужчин с бесплодием как европеоидов, так и монголоидов.

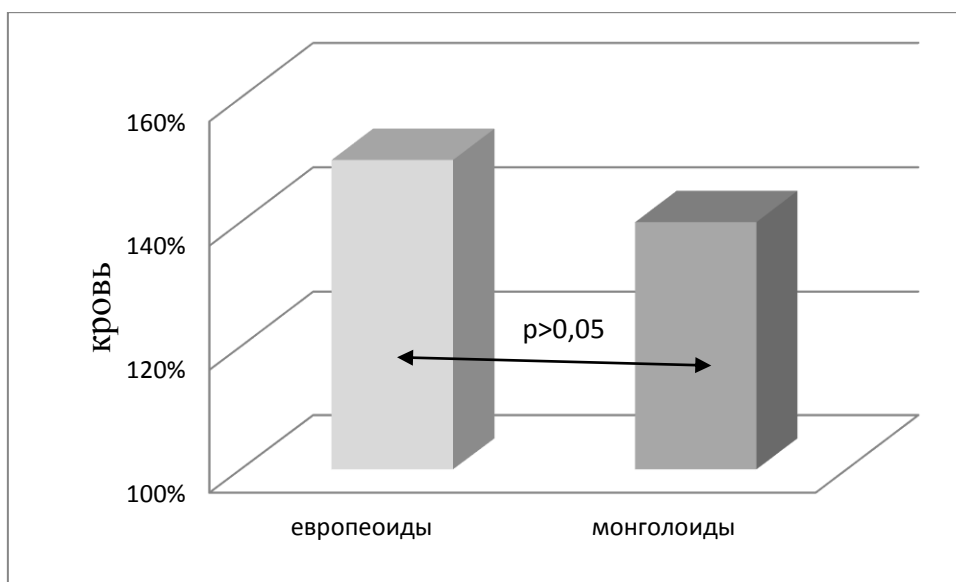


Рисунок 1 - Уровень коэффициента окислительного стресса сыворотки крови у мужчин с бесплодием двух этнических групп (в % по отношению к контрольным значениям), **p** – статистически значимые различия между показателями 2 групп.

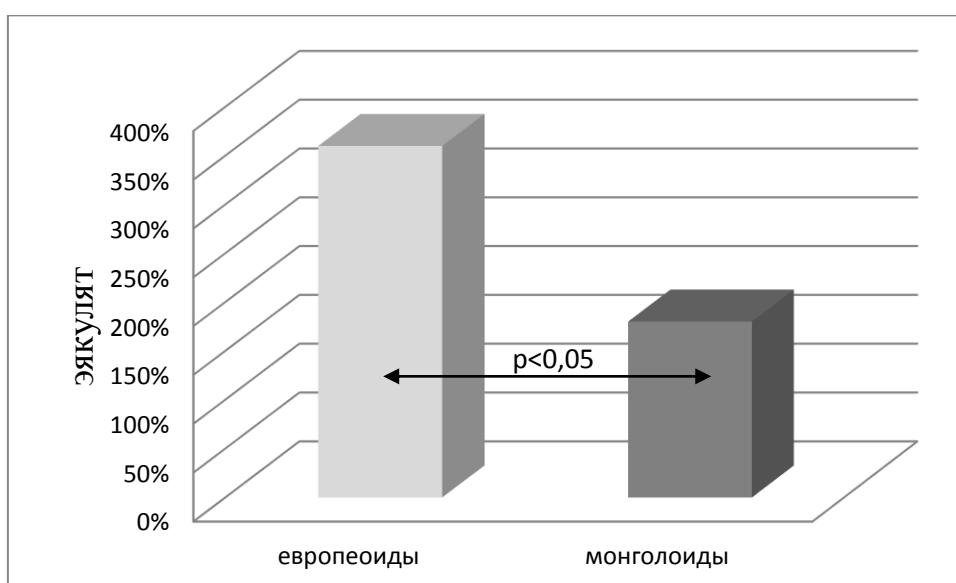


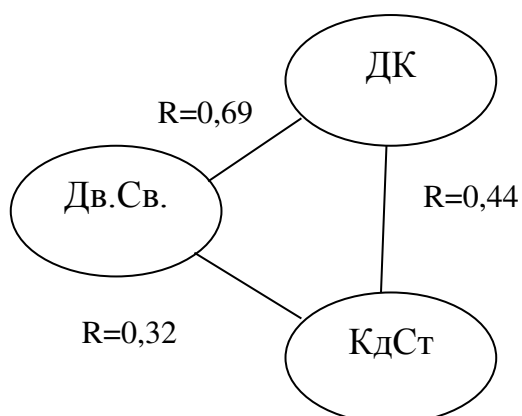
Рисунок 2 - Уровень коэффициента окислительного стресса эякулята у мужчин с бесплодием двух этнических групп (в % по отношению к

контрольным значениям), p – статистически значимые различия между показателями 2 групп.

На рисунке 2 показано статистически значимое увеличение значений КОС эякулята в группе европеоидов (в 3,6 раза, $p < 0,05$) и монголоидов (в 1,8 раза, $p < 0,05$). Показательно, что степень роста данного параметра у европеоидов статистически значимо выше в два раза ($p < 0,05$), чем у монголоидов. Это связано с тем, что процессы перекисного окисления липидов протекают в эякуляте более интенсивно, быстро и резко изменяют физико-химические свойства биологических мембран и являются неспецифической основой их повреждения и деструкции. Применение расчета КОС, как интегрального показателя состояния процессов ПОЛ, может иметь диагностическое и прогностическое значение в оценке репродуктивных нарушений у мужчин разных этнических групп. С помощью расчета величины коэффициента окислительного стресса можно оценивать нарушение баланса в системе ПОЛ-АОЗ у пациентов с бесплодием.

3.1.4. Сравнительный анализ изменения функциональных связей компонентов процессов пероксидации липидов и антиоксидантной защиты у мужчин различных этнических групп

Для анализа внутри- и межсистемных отношений в группах мужчин с бесплодием разных этнических групп проведен корреляционный анализ. На рисунках приведены только статистически значимые корреляции.



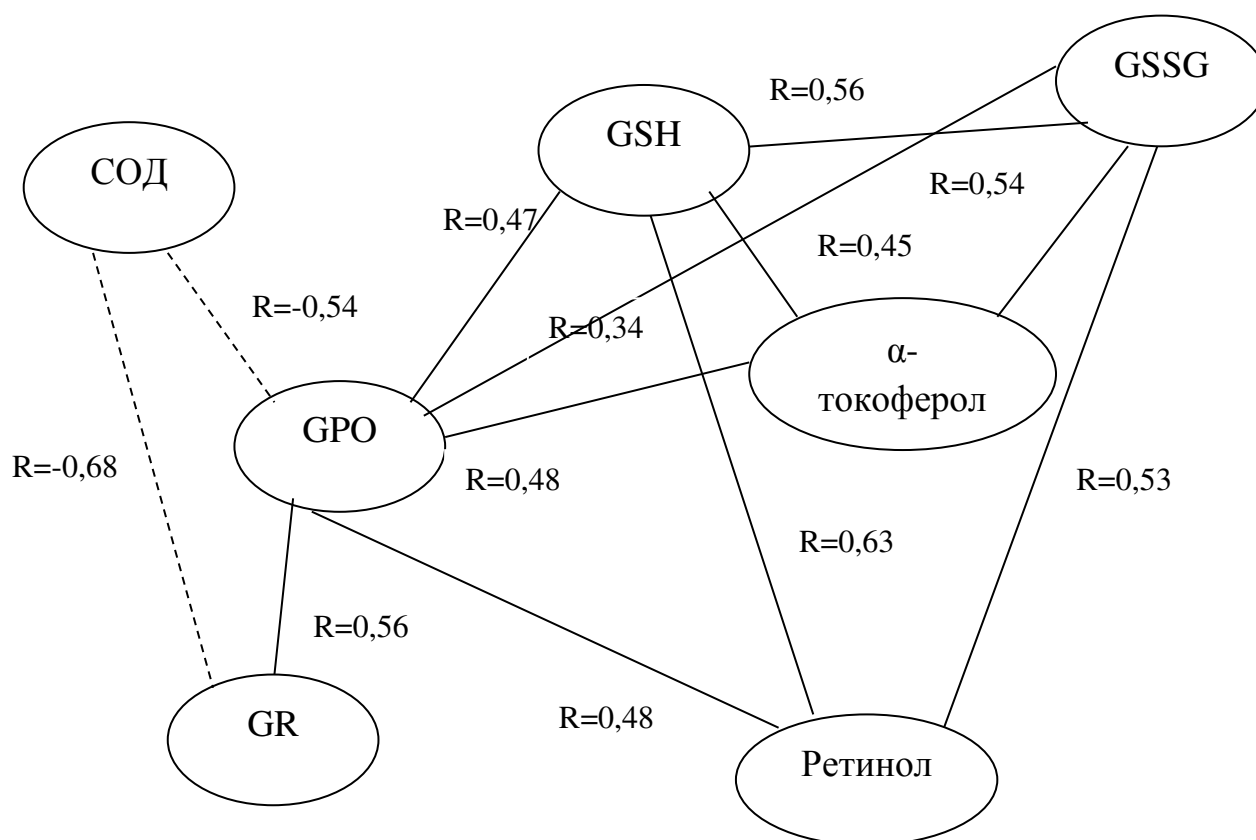


Рисунок 3 - Структура внутрисистемных корреляционных взаимосвязей между показателями системы перекисное окисление липидов и антиоксидантной защиты в крови фертильных европеоидов (Здесь и далее на рисунках обозначены направления корреляционных связей: — прямая; - - - обратная).

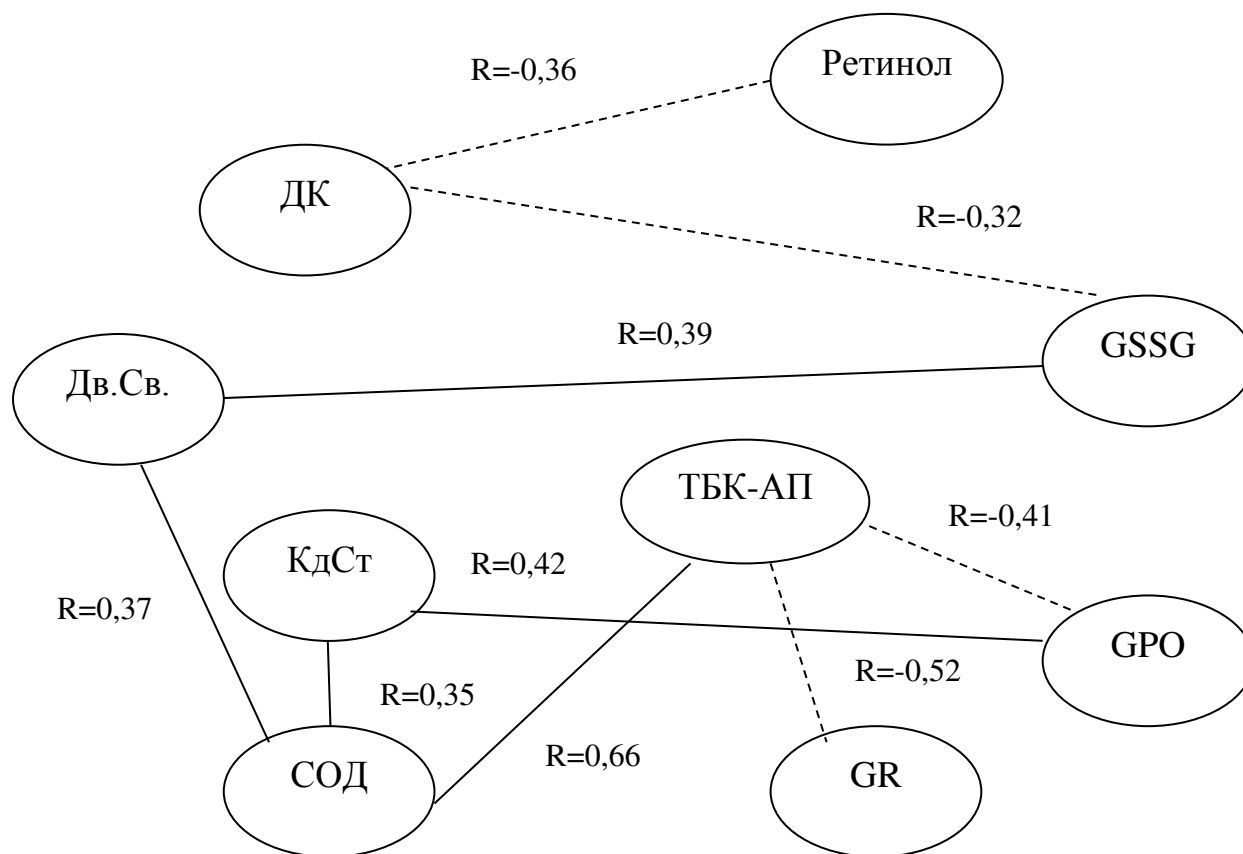


Рисунок 4 - Структура межсистемных корреляционных взаимосвязей между показателями системы перекисное окисление липидов и антиоксидантной защиты в крови фертильных европеоидов

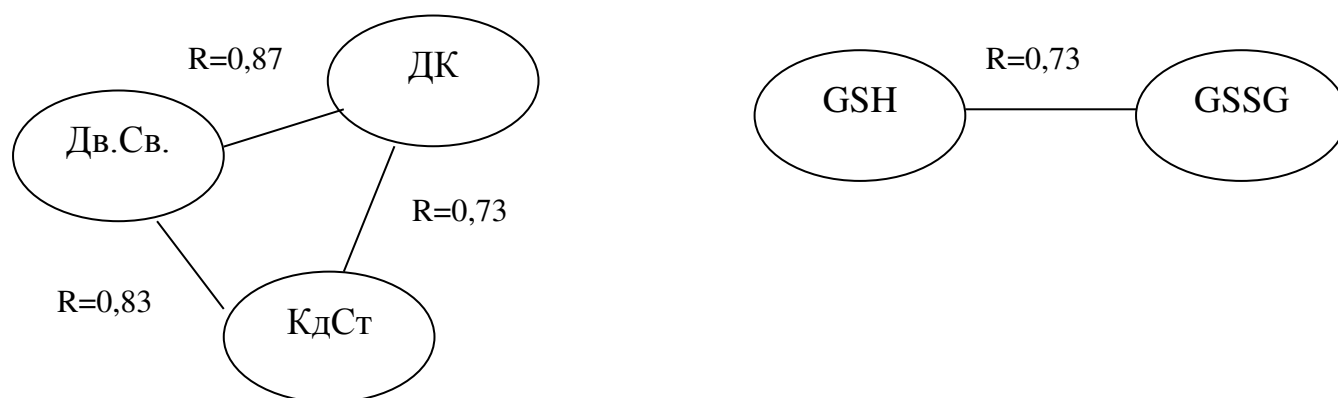


Рисунок 5 - Структура внутрисистемных корреляционных взаимосвязей между показателями системы перекисное окисление липидов и антиоксидантной защиты в эякуляте фертильных европеоидов

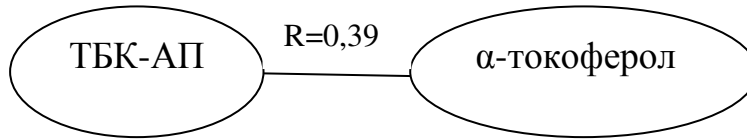


Рисунок 6 - Структура межсистемных корреляционных взаимосвязей между показателями системы перекисное окисление липидов и антиоксидантной защиты в эякуляте фертильных европеоидов

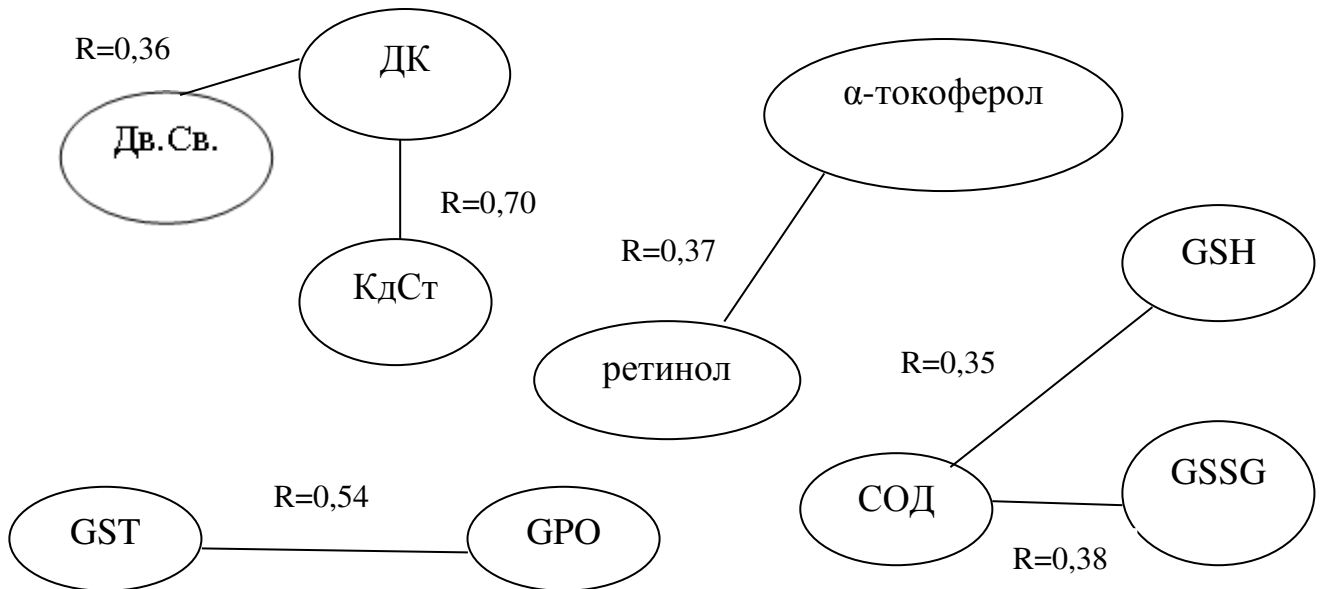


Рисунок 7 - Структура внутрисистемных корреляционных взаимосвязей между показателями системы перекисное окисление липидов и антиоксидантной защиты в крови европеоидов с бесплодием

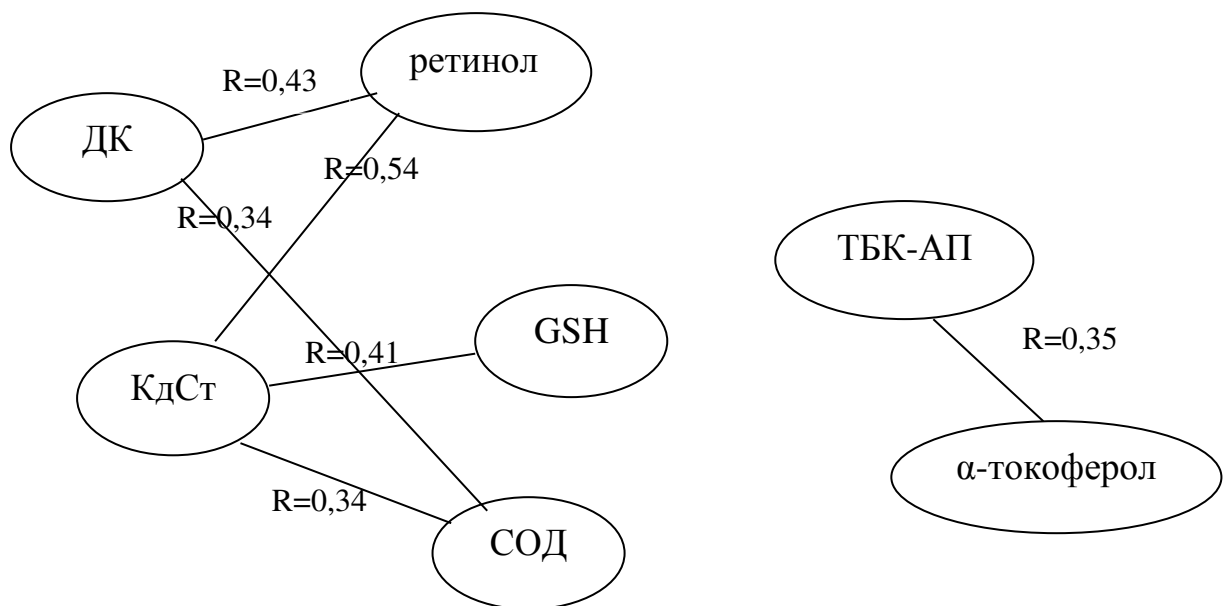


Рисунок 8 - Структура межсистемных корреляционных взаимосвязей между показателями системы перекисное окисление липидов и антиоксидантной защиты в крови европеоидов с бесплодием

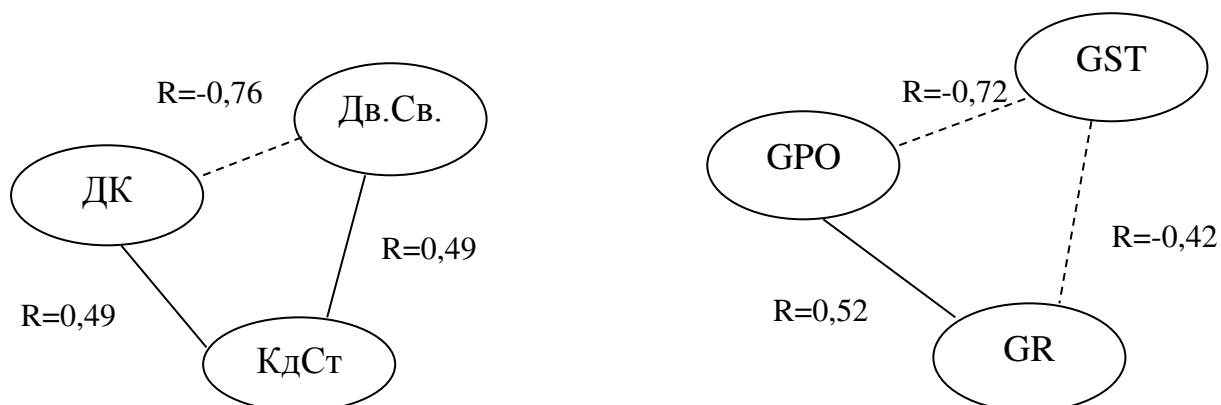


Рисунок 9 - Структура внутрисистемных корреляционных взаимосвязей между показателями системы перекисное окисление липидов и антиоксидантной защиты в эякуляте европеоидов с бесплодием

Корреляционный анализ, проведенный у мужчин-европеоидов и монголоидов показал наличие 29 взаимосвязей в группе европеоидов с бесплодием и 18 у европеоидов контрольной группы, 34 – в группе мужчин-монголоидов с бесплодием и 17 в соответствующей контрольной группе (Рисунок 3 - 6, 10 - 13). На различных этапах липопероксидного процесса в контрольной группе мужчин европеоидов отмечалась активность определенного рода антиоксидантов в сыворотке крови: GSSG-Дв.св. ($p=0,038$), СОД-ТБК-АП ($p=0,033$), Дв.св.-СОД ($p=0,031$), СОД-КдСт ($p=0,032$), (Рисунок 4). Обратная зависимость зарегистрирована между концентрациями ретинол-ДК ($p=0,032$), GSSG-ДК ($p=0,034$), а также активностью GR и концентрацией ТБК-АП ($p=0,023$), GPO и ТБК-АП ($p=0,031$), что обусловлено, вероятно, функционированием ферментов тиольдисульфидной системы на различных этапах ПОЛ (Рисунок 4). Также

были выявлены стабильные зависимости α -токоферол-GSH ($p=0,041$), α -токоферол-GPO ($p=0,038$), α -токоферол-GSSG ($p=0,035$), ретинол-GPO ($p=0,024$), ретинол-GSH ($p=0,035$), ретинол-GSSG ($p=0,031$), GSH-GPO ($p=0,029$), GPO-СОД ($p=0,032$), GPO-GR ($p=0,039$), GPO-GSSG ($p=0,036$), GR-СОД ($p=0,035$), что характеризует активность витаминов (повышение концентрации ретинола и α -токоферола) и показателей ферментативного звена (GSH) антиоксидантной системы защиты. Также нормальное функционирование системы антиоксидантной защиты, характеризующееся наличием логичных взаимосвязей α -токоферол-ТБК-АП ($p=0,034$), GSH-GSSG ($p=0,029$) установлено и в эякуляте фертильных мужчин европеоидов (Рисунок 5, 6).

У мужчин европеоидов с бесплодием установлено меньшее количество взаимосвязей в сравнении с фертильными европеоидами, сохранились связи между субстратами окисления и первичными и вторичными продуктами ПОЛ – Дв.св. - ДК ($p=0,043$), ДК - КдСт ($p=0,041$) в сыворотке крови (Рисунок 7). Выявлены новые взаимосвязи в крови между субстратами окисления, первичными и вторичными продуктами ПОЛ и антиоксидантами всех звеньев системы АОЗ: ДК-ретинол ($p=0,032$) ТБК-АП- α -токоферол ($p=0,043$), ДК-СОД ($p=0,41$), КдСт-ретинол ($p=0,04$), ДК-СОД ($p=0,039$), КдСт-СОД ($p=0,032$), КдСт-GSH ($p=0,039$) (Рисунок 8). Несмотря на установленное взаимодействие компонентов, указывающее на функционирование витаминов и показателей ферментативного звена системы АОЗ в крови европеоидов с бесплодием, закономерная активность АОЗ не подтверждается средних показателями. Таким образом, выявленные взаимосвязи, свидетельствующие о благотворном влиянии антиоксидантных факторов на этапе инактивации первичных продуктов ПОЛ в крови: ДК-ретинол ($p=0,032$), Дв.Св.-СОД ($p=0,031$), Кд.Ст.-СОД ($p=0,032$), указывают на поддержание баланса "прооксидант-антиоксидант", в связи с чем мы не

наблюдаем развитие окислительного стресса в крови у мужчин-европеоидов с бесплодием.

В эякуляте европеоидов с бесплодием также выявлены взаимосвязи Дк-КдСт ($p=0,038$), Дв.Св.-КдСт ($p=0,041$) и установлена обратная взаимосвязь Дв.Св.-ДК ($p=0,036$), что свидетельствует об интенсификации процессов липопероксидации у мужчин с бесплодием в исследуемом субстрате и подтверждается фактом увеличения интермедиатов процесса липопероксидации в данной группе (Рисунок 9). Новые внутрисистемные взаимосвязи в системе АОЗ в эякуляте европеоидов с бесплодием: GSH-GPO ($p=0,042$), ретинол- α -токоферол, GPO-GST ($p=0,036$), GPO-GR ($p=0,038$), GST-GR ($p=0,041$) не характерны для фертильных мужчин (Рисунок 9). Выявленные взаимосвязи, повышение интермедиатов процесса липопероксидации и снижение активности компонентов антиоксидантной защиты свидетельствуют о развитии окислительного стресса в эякуляте мужчин европеоидов с бесплодием.

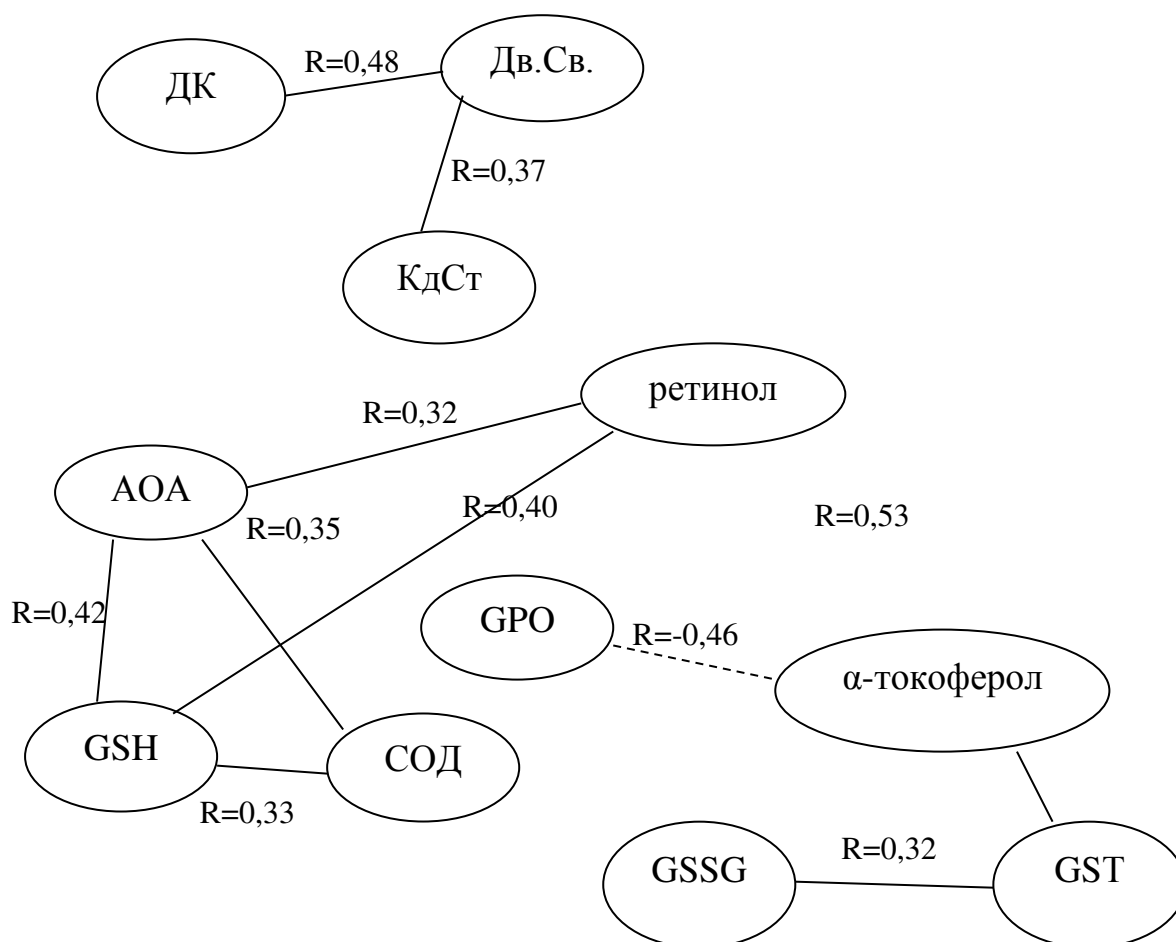


Рисунок 10 - Структура внутрисистемных корреляционных взаимосвязей между показателями системы перекисное окисление липидов и антиоксидантной защиты в крови фертильных мужчин монголоидов

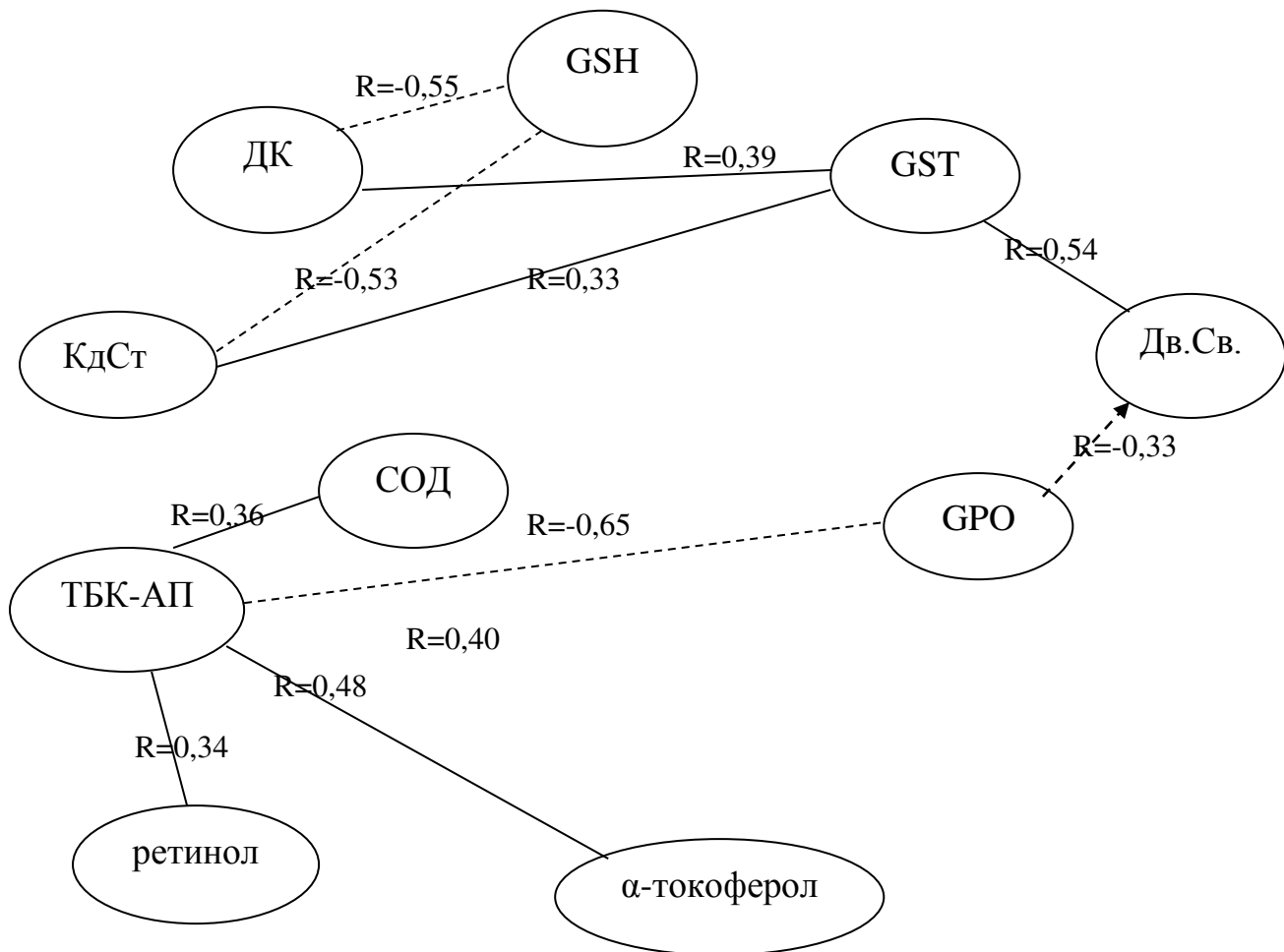


Рисунок 11 - Структура межсистемных корреляционных взаимосвязей между показателями системы перекисное окисление липидов и антиоксидантной защиты в крови фертильных мужчин монголоидов

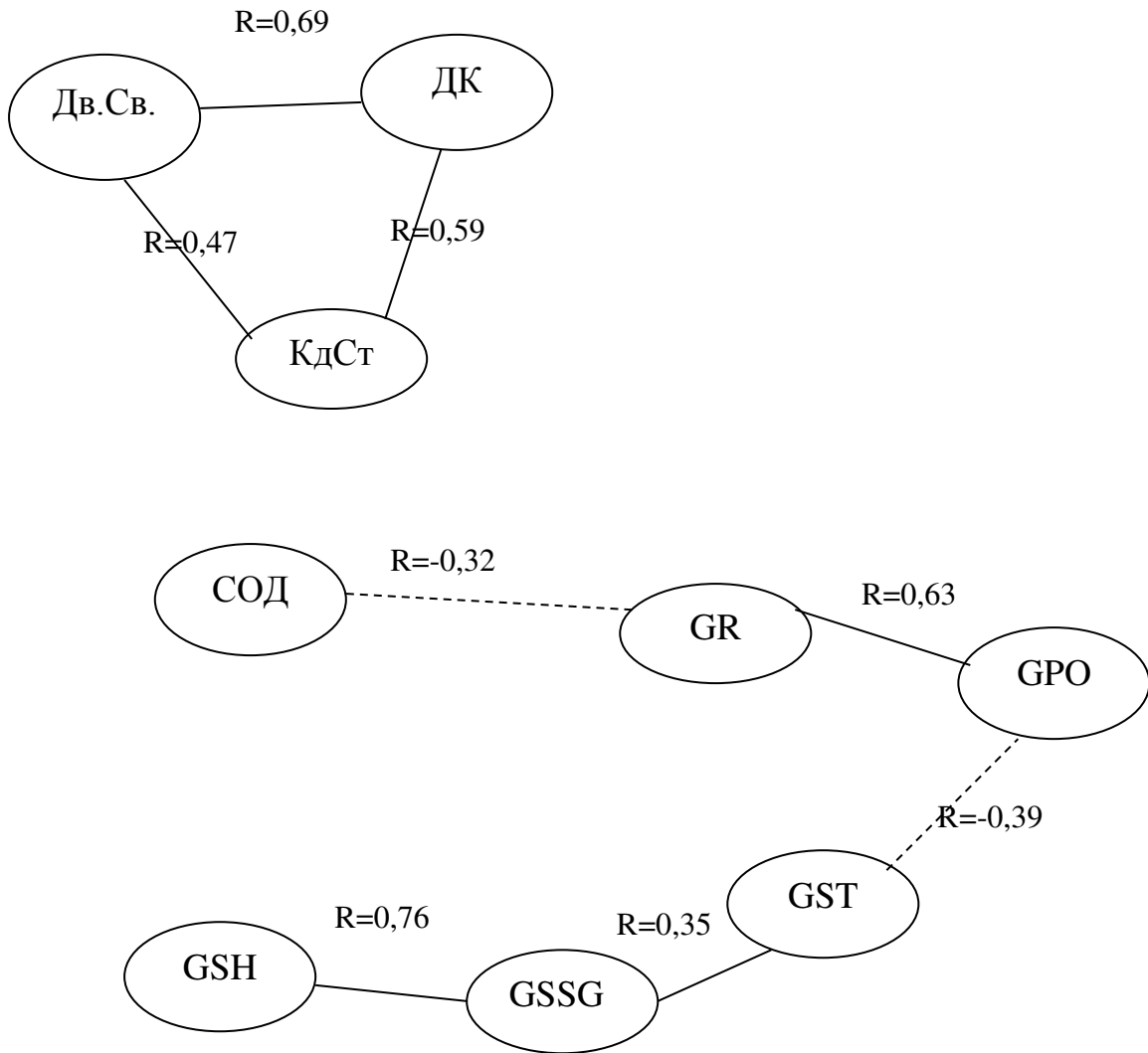


Рисунок 12 - Структура внутрисистемных корреляционных взаимосвязей между показателями системы перекисное окисление липидов и антиоксидантной защиты в эякуляте фертильных мужчин монголоидов

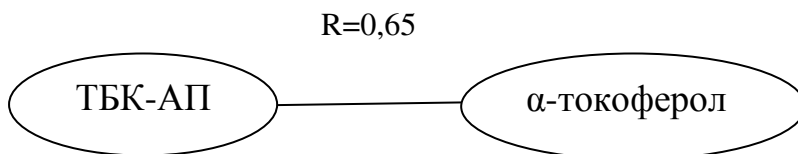


Рисунок 13 - Структура межсистемных корреляционных взаимосвязей между показателями системы перекисное окисление липидов и антиоксидантной защиты в эякуляте фертильных мужчин монголоидов

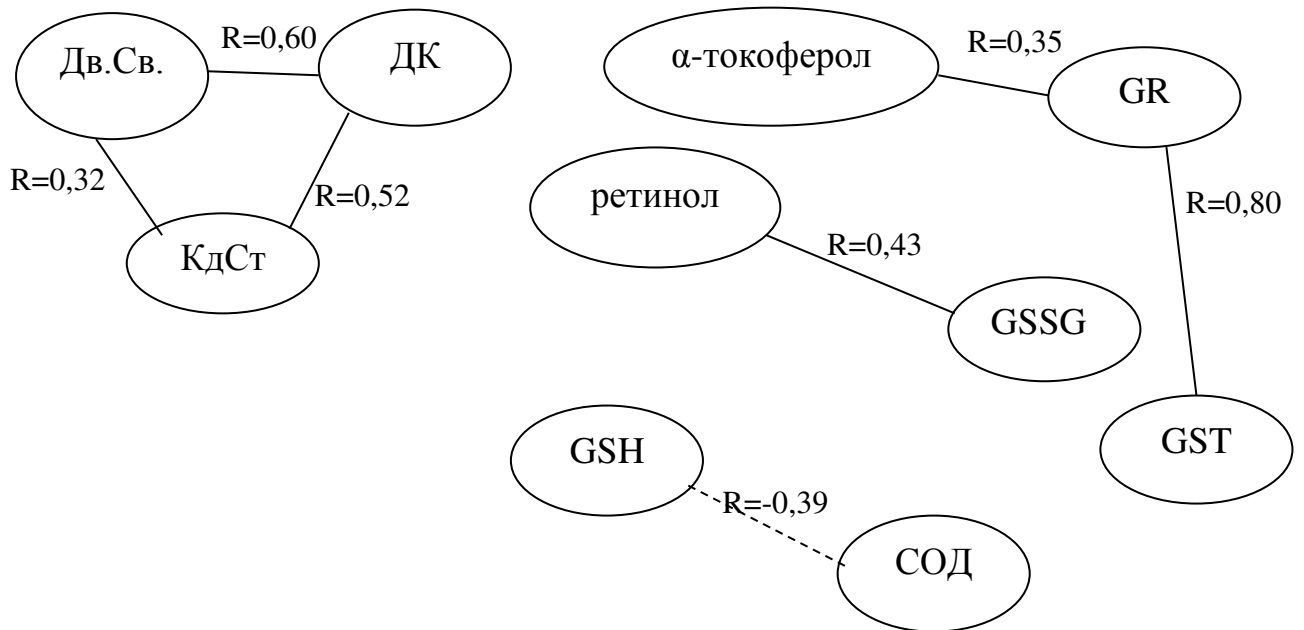


Рисунок 14 - Структура внутрисистемных корреляционных взаимосвязей между показателями системы перекисное окисление липидов и антиоксидантной защиты в крови мужчин монголоидов с бесплодием

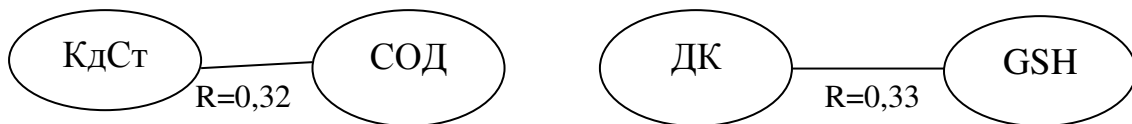


Рисунок 15 - Структура межсистемных корреляционных взаимосвязей между показателями системы перекисное окисление липидов и антиоксидантной защиты в крови монголоидов с бесплодием

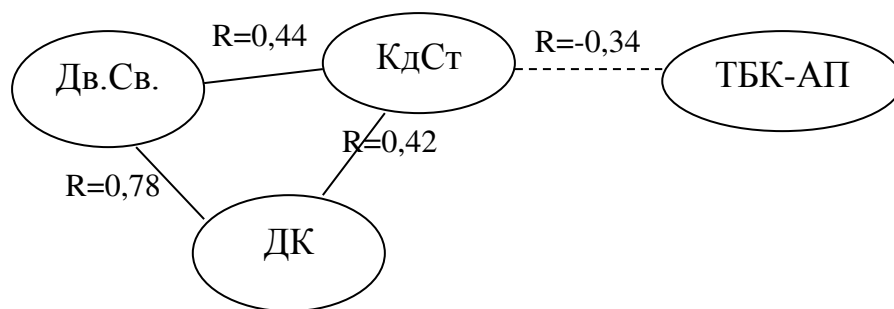


Рисунок 16 - Структура внутрисистемных корреляционных взаимосвязей между показателями системы перекисное окисление липидов и антиоксидантной защиты в эякуляте монголоидов с бесплодием

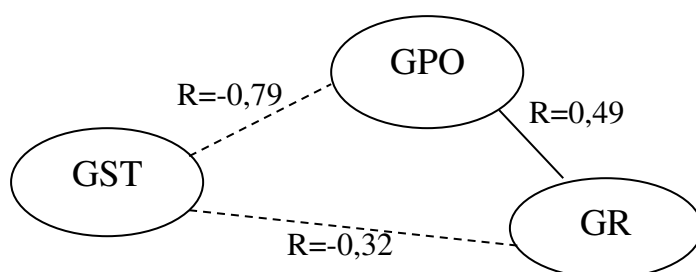


Рисунок 17 - Структура внутрисистемных корреляционных взаимосвязей между показателями системы перекисное окисление липидов и антиоксидантной защиты в эякуляте монголоидов с бесплодием

В контрольной группе мужчин-монголоидов отмечались логичные внутрисистемные взаимосвязи ДК-Дв.Св. ($p=0,036$), КдСт-Дв.Св. ($p=0,035$) (Рисунок 10). Также выявлены межсистемные взаимосвязи, характеризующие активность ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы: ДвСв-GPO ($p=0,042$), ДвСв-GST ($p=0,042$), ДК-GSH ($p=0,039$), ДК-GST ($p=0,041$), КдСт-GSH ($p=0,040$), КдСт-GST ($p=0,040$), ТБК-АП-ретинол ($p=0,035$), ТБК-АП - α - токоферол ($p=0,036$), ТБК-АП-СОД ($p=0,038$), ТБК-АП-GPO ($p=0,037$), АОА-ретинол ($p=0,036$), АОА-GSH ($p=0,039$), АОА-GPO ($p=0,041$), свидетельствующие о функционировании антиоксидантов различного генеза в процессе инактивации токсичных метаболитов ПОЛ (Рисунок 11).

У мужчин-монголоидов с бесплодием установлено в два раза меньше функциональных взаимосвязей в сравнении с фертильными пациентами, сохранились и усилились связи между субстратами окисления и первичными и вторичными продуктами ПОЛ – Дв.св.- ДК ($p=0,043$), ДК - КдСт ($p=0,041$), Дв.Св.-КдСт ($p=0,038$) в сыворотке крови (Рисунок 13). Аналогичные взаимосвязи выявлены и в эякуляте обследуемых мужчин, что характеризует интенсификацию процессов липопероксидации у монголоидов с бесплодием (Рисунок 16). Новые взаимосвязи между субстратами окисления, первичными и вторичными продуктами ПОЛ и антиоксидантами всех звеньев системы АОЗ оказались немногочисленны: КдСт-СОД ($p=0,032$), ДК-GSH ($p=0,039$) в сыворотке крови (Рисунок 15), КдСт-ТБК-АП ($p=0,036$) в эякуляте (Рисунок 16), а также были выявлены внутрисистемные взаимосвязи в системе АОЗ: отрицательная СОД-GSH ($p=0,043$) в сыворотке крови, положительные α -токоферол-GR ($p=0,039$), ретинол-GSSG ($p=0,043$), отрицательные GST-GPO ($p=0,042$), GST-GR ($p=0,041$) в эякуляте, положительная GPO-GR ($p=0,038$), что характеризует активное функционирование витаминов и показателей ферментативной активности в группе мужчин с бесплодием (Рисунок 14).

Анализ корреляционных связей в группах европеоидов и монголоидов в сравнении с фертильными мужчинами свидетельствует об определенных особенностях процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Контрольные группы мужчин разных этнических групп отличались большим разнообразием взаимосвязей, в том числе многочисленными взаимосвязями основных параметров, обладающих антиоксидантной активностью, что указывает на надежное функционирование системы антиоксидантной защиты.

3.2. Ассоциации полиморфных вариантов генов семейства глутатион-S-трансфераз *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* с активностью ферментов системы

глутатиона в эякуляте мужчин репродуктивного возраста различных этнических групп

Ключевой системой, непосредственно вступающей в реакции окислительно-восстановительного обмена и участвующая в механизмах неспецифической резистентности клеток, является глутатиондисульфидная окислительно-восстановительная система, включающая такие антиоксиданты как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионредуктаза, глутатионтрансфераза, глутатионпероксидаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа. Система глутатионтрансфераз является важной антиоксидантной системой, которая препятствует образованию и накоплению в организме активных форм кислорода. Ферменты системы глутатионтрансфераз катализируют реакцию конъюгации окисленного глутатиона через сульфгидрильную группу с электрофильными центрами большого разнообразия субстратов, тем самым вовлекаясь в процесс защиты организма против вредных продуктов эндогенного и экзогенного происхождения.

Глутатионопосредованная детоксикация играет ключевую роль в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению липидов, свободным радикалам, алкилированию белков и в предотвращении повреждений ДНК. Ферменты системы детоксикации ксенобиотиков участвуют в метаболических реакциях, направленных на снижение активности чужеродных для организма веществ, делеционный полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз может вносить вклад в формирование репродуктивных нарушений у мужчин. Глутатион наряду с участием в самых разнообразных катаболических и анаболических, транспортных и детоксикационных процессах выделяется среди других соединений как антиоксидантный буфер чрезвычайно высокой емкости. Были изучены ассоциации генотипов исследуемых генов с продуктами липопероксидации и компонентами антиоксидантной защиты в сыворотке крови и эякуляте. У

мужчин-европеоидов с бесплодием, носителей гетерозиготного полиморфизма *GSTP1(Ile105Val)* установлены ассоциации исследуемого гена с повышением активности GSH на 7% ($p=0,0004$) и снижением GR на 20% ($p=0,03$) в сыворотке крови и снижением активности СОД на 8% ($p=0,01$) в эякуляте, в отличие от фертильных мужчин, носителей гетерозиготного полиморфизма *GSTP1(Ile105Val)*, у которых установлены ассоциации с повышением общей АОА сыворотки крови на 20% ($p=0,0001$) и со снижением активности GPO на 24% ($p=0,03$) в эякуляте (Рисунок 19, Приложение, таблица 1). СОД выполняет не только защитную, но и регуляторную функцию, являясь ключевым звеном регуляции постоянной концентрации кислорода. Снижение активности СОД уменьшает инактивацию супероксидного радикала, что приводит к нарастанию степени окислительного стресса.

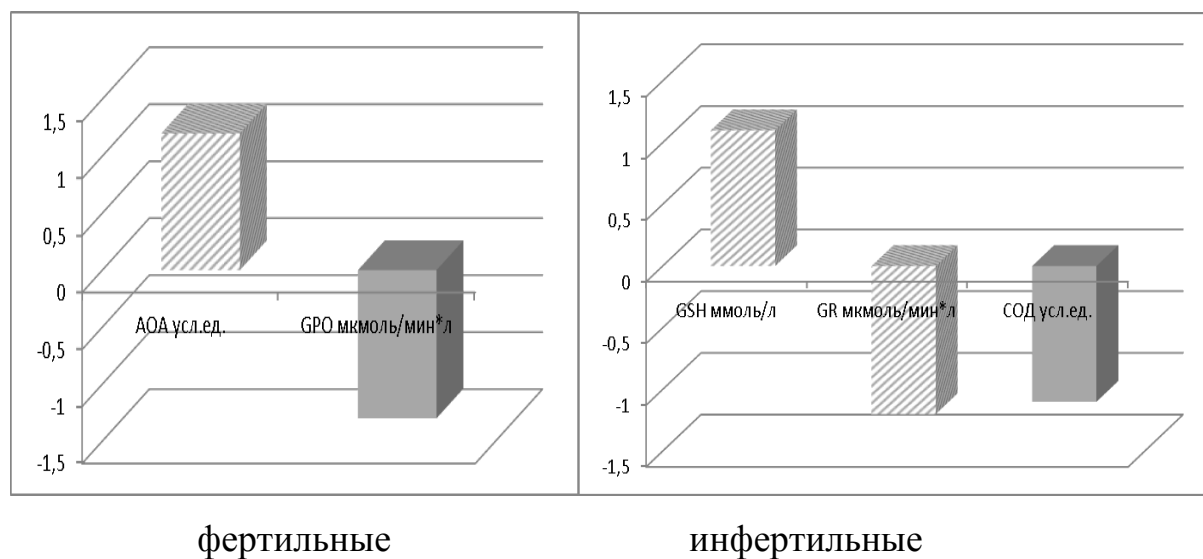


Рисунок 19 - Статистически значимые показатели процесса липопероксидации и антиоксидантной защиты в крови и эякуляте фертильных и инфертильных европеоидов, носителей разных полиморфизмов *GSTP1(Ile105Val)* Здесь и далее штриховка – показатели в сыворотке крови, нет штриховки – показатели в эякуляте.

У мужчин-европеоидов с бесплодием, носителей гетерозиготного полиморфизма *GSTP1(Ala114Val)* установлены ассоциации исследуемого

гена со снижением концентрации α -токоферола на 15% ($p=0,002$), повышением активности GPO на 25% ($p=0,0004$) в крови и снижением активности СОД на 7% ($p=0,01$) в эякуляте, в отличие от фертильных мужчин, носителей гетерозиготного полиморфизма *GSTP1(Ala114Val)*, у которых установлены ассоциации с повышением концентрации ДК крови на 19% ($p=0,0001$) и со снижением активности GST на 32% ($p=0,03$) в эякуляте (Рисунок 20, Приложение, таблица 2). Альфа-токоферол выполняет несколько функций, дающих в совокупности антиоксидантный эффект. Так, он, взаимодействуя с гидроксильным радикалом OH, оказывает подавляющее влияние на синглетный кислород. Являясь ловушкой радикалов, α -токоферол активно участвует в блокировке процессов липопероксидации и повышение его концентрации, возможно, связано с избыточным образованием свободных радикалов в процессе ПОЛ.

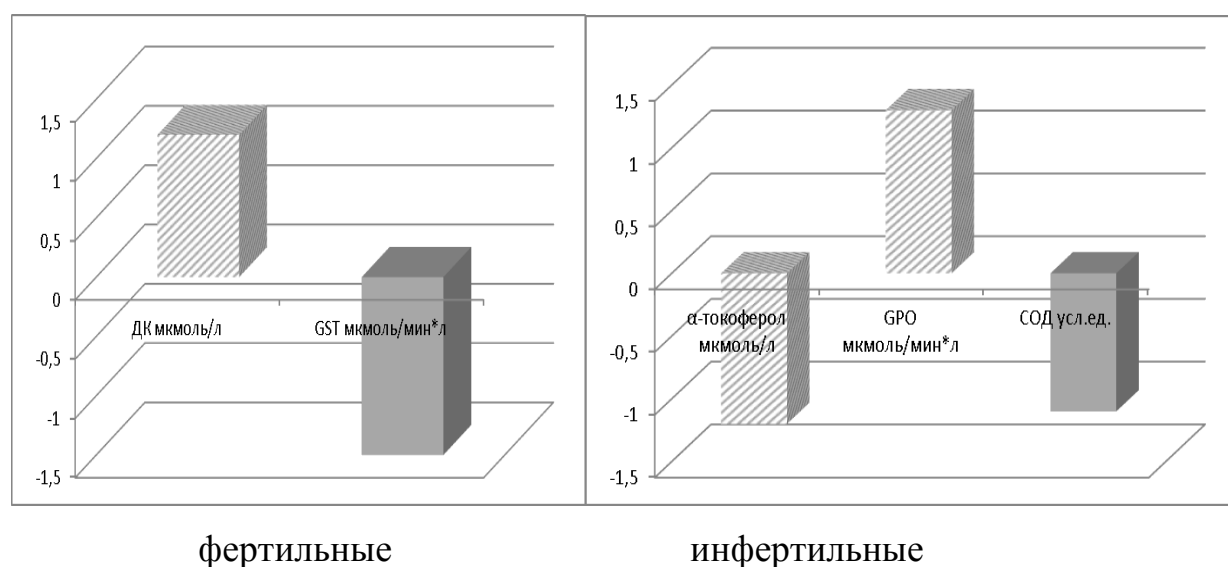
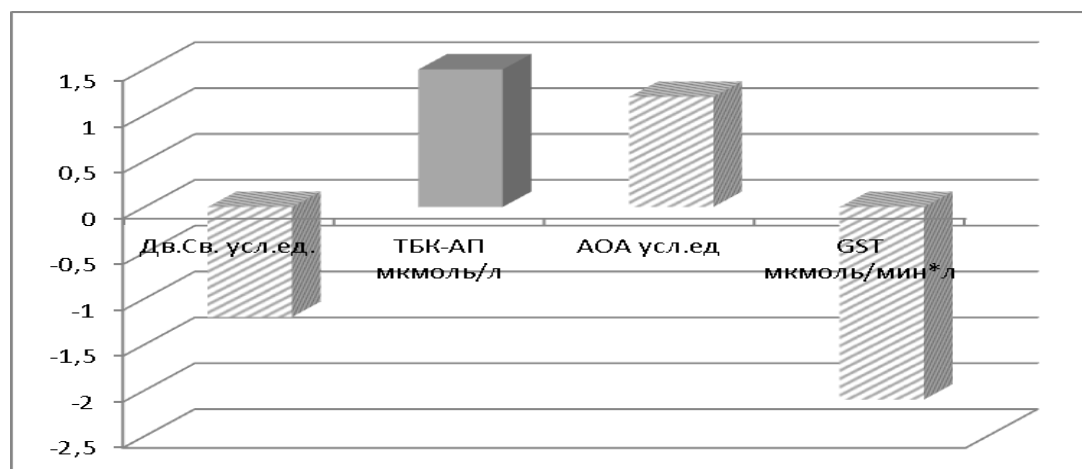
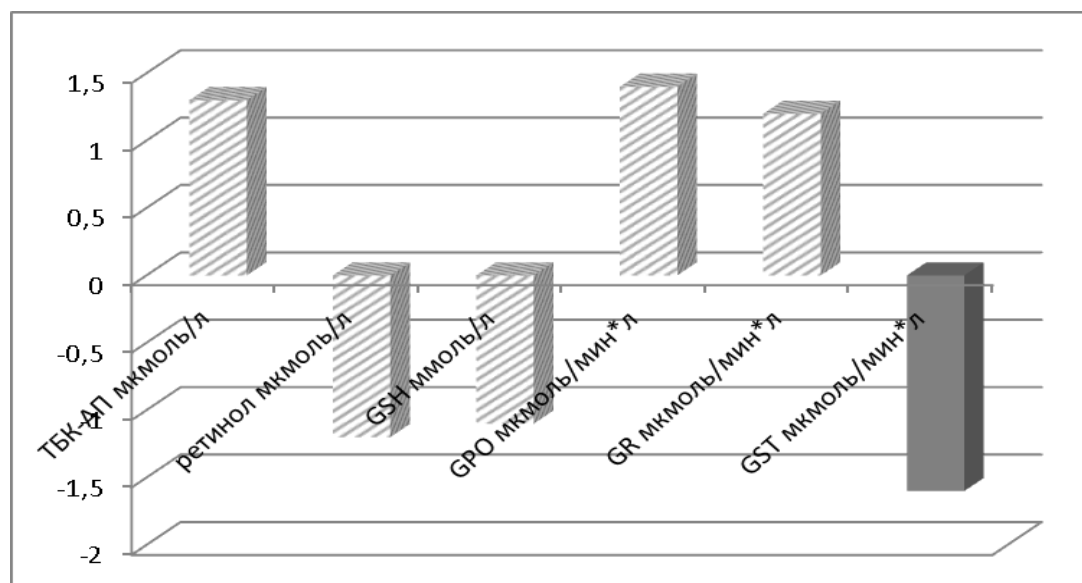


Рисунок 20 - Статистически значимые показатели процесса липопероксидации и антиоксидантной защиты в крови и эякуляте фертильных и инфертильных европеоидов, носителей разных полиморфизмов *GSTP1(Ala114Val)*

У мужчин-европеоидов с бесплодием установлены ассоциации нефункционального полиморфизма гена *GSTT1* с повышением ТБК-АП на 20% ($p=0,02$), GPO на 27% ($p=0,0008$), GR на 19% ($p=0,03$), снижением ретинола на 19% ($p=0,01$) и GSH на 6% ($p=0,02$) в сыворотке крови и снижением GST на 37% ($p=0,02$) в эякуляте, в отличие от фертильных мужчин, у которых выявлены ассоциации полиморфизма гена *GSTT1* со снижением субстратов с Дв.Св. на 17% ($p=0,01$), GST на 52% ($p=0,004$), повышением общей АОА на 19% ($p=0,007$) в сыворотке крови и повышением ТБК-АП на 32% ($p=0,007$) в эякуляте (Рисунок 21, приложение, таблица 3). Повышение уровня общей антиокислительной активности в крови фертильных европеоидов, носителей нефункционального полиморфизма, при усиленном расходе GSH отражает напряженность в системе АОЗ.



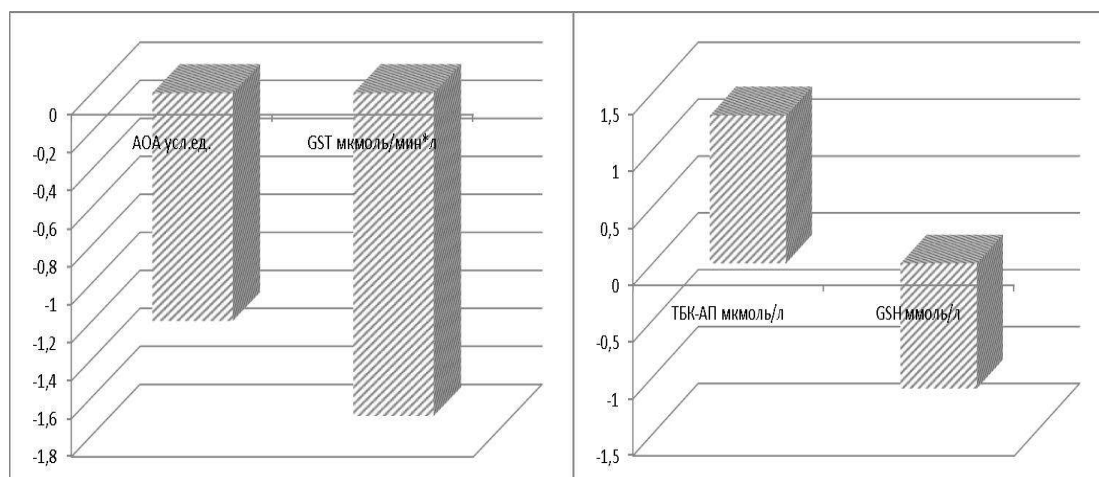
фертильные



инфертильные

Рисунок 21 - Статистически значимые показатели процесса липопероксидации и антиоксидантной защиты в крови и эякуляте фертильных и инфертильных европеоидов, носителей разных полиморфизмов *GSTT1*

У мужчин-европеоидов с бесплодием установлены ассоциации нефункционального полиморфизма гена *GSTM1* с повышением ТБК-АП на 24% ($p=0,004$) и снижением GSH на 6% ($p=0,005$) в крови, в сравнении с фертильными мужчинами, у которых выявлены ассоциации полиморфизма гена с повышением общей AOA на 15% ($p=0,005$) и снижением активности GST на 41% ($p=0,0001$) в сыворотке крови (Рисунок 22, приложение, таблица 4). Снижение концентрации GSH можно объяснить как снижением синтеза глутатиона и замедленным восстановлением его из окисленной формы, так и с повышением его расхода как антиоксиданта. Установленный дефицит GSH в крови может свидетельствовать об ослаблении антиоксидантной системы у европеоидов с бесплодием. Изменение внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона способно вызвать заметное изменение активности глутатионпероксидазы.



а - фертильные

в - инфертильные

Рисунок 22 - Статистически значимые показатели процесса липопероксидации и антиоксидантной защиты в крови и эякуляте фертильных и инфертильных европеоидов, носителей разных полиморфизмов *GSTM1*

В результате исследования показателей системы ПОЛ-АОЗ установлено статистически значимое снижение активности глутатион-S-трансферазы на 50% ($p < 0,0001$) в сыворотке крови и на 35% ($p = 0,03$) в эякуляте у фертильных мужчин - носителей нефункционального генотипа *GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0)* с увеличением общей АОА в сыворотке крови на 22% ($p < 0,0001$) и эякуляте на 32% ($p = 0,02$) в сравнении с аналогичными показателями у носителей функциональных генотипов *GSTT1(1/1)/GSTM1(1/1)* (Таблица 14). У мужчин-европеоидов с бесплодием - носителей нефункциональных генотипов *GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0)* снижена активность глутатион-S-трансферазы на 23% ($p = 0,04$) в крови и на 32% ($p = 0,01$) в эякуляте, равно как и в группе фертильных мужчин. Вместе с тем, у инфертильных мужчин – носителей нефункциональных генотипов зарегистрировано снижение концентрации низкомолекулярного клеточного антиоксиданта - восстановленного глутатиона на 6% ($p = 0,002$), с повышением концентрации вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ТБК-АП) на 32% ($p = 0,0001$) и активности глутатионпероксидазы на

17% ($p=0,05$) (Таблица 15). Полагаем, что повышение активности глутатионпероксидазы в крови европеоидов - носителей нефункциональных генотипов *GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0)* носит компенсаторный характер.

Повышенный уровень общей АОА, характеризующий суммарную активность ферментативных и неферментативных ингибиторов свободно-радикального окисления, является надежной защитой мембран клеток, в том числе сперматозоидов. Известно, что мембрана сперматозоидов богата ненасыщенными жирными кислотами и потому особенно чувствительна к пероксидным повреждениям, которые проявляются в нарушениях мембранной структуры и в потере двигательной активности сперматозоидов (Божедомов В.А., 2009, 2011; Николаев А.А., 2015; Zhang W.D., 2014; Ломтева С.В., 2015). Повышенный уровень липопероксидного окисления при наличии кислородных радикалов является одной из основных причин уменьшения оплодотворительной способности сперматозоидов (Aitken R., 2010; Shamsi M., 2010; Agarwal A., 2014; Brody S., 2014). В тоже время, кислородные радикалы участвуют в гиперактивации сперматозоидов и их присутствие необходимо для физиологического процесса капацитации (Aitken R., 2010). Для баланса между положительным и отрицательным влиянием свободных радикалов сперматозоиды синтезируют ферменты антиоксидантной защиты: каталазу, глутатионпероксидазу, супероксиддисмутазу (Быкова М.В., 2008; Кошмелев А.А., 2012). То есть, полученные данные свидетельствуют о наличии и функционировании иных звеньев антиоксидантной системы, активирующихся на фоне генетически детерминированного снижения активности глутатион-S-трансферазы.

Таблица 14 - содержание статистически значимых компонентов системы ПОЛ-АОЗ у фертильных мужчин европеоидов, носителей разных полиморфизмов

	Нефункциональный генотип <i>GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0)</i>	Функциональный генотип <i>GSTT1(1/1)/GSTM1(1/1)</i>
Общая АОА (кровь)	18,62±4,75	14,52±4,72*
GST (кровь)	560,45±357,67	1122,19±607,66*
Общая АОА (эякулят)	4,5±3,59	3,08±2,52*
GST (эякулят)	378,32±304,13	585,53±554,93*

Примечание: *- (P<0,05)

Таблица 15 - содержание статистически значимых компонентов системы ПОЛ-АОЗ у мужчин европеоидов с бесплодием, носителей разных полиморфизмов

	Нефункциональный генотип <i>GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0)</i>	Функциональный генотип <i>GSTT1(1/1)/GSTM1(1/1)</i>
ТБК-АП (кровь)	1,21±0,66	0,82±0,54*
GSH (кровь)	1,71±0,22	1,82±0,23*
GPO (кровь)	175,89±113,62	145,29±59,76*
GST (кровь)	794,73±667,08	1033,39±773,46*
GST (эякулят)	550,26±510,36	806,55±686,26*

Примечание: *- (P<0,05)

У мужчин-монголоидов с бесплодием, носителей гетерозиготного полиморфизма *GSTP1(Ile105Val)* установлены ассоциации исследуемого гена с повышением ТБК-АП на 16% (p=0,04), GR на 18% (p=0,004) в крови, в отличие от фертильных мужчин, носителей гетерозиготного полиморфизма *GSTP1(Ile105Val)*, у которых установлены ассоциации с повышением общей АОА сыворотки крови на 39% (p=0,03), активности GSH на 24% (p=0,004) и GSSG на 25% (p=0,003) в эякуляте (Рисунок 23, приложение, таблица 5).

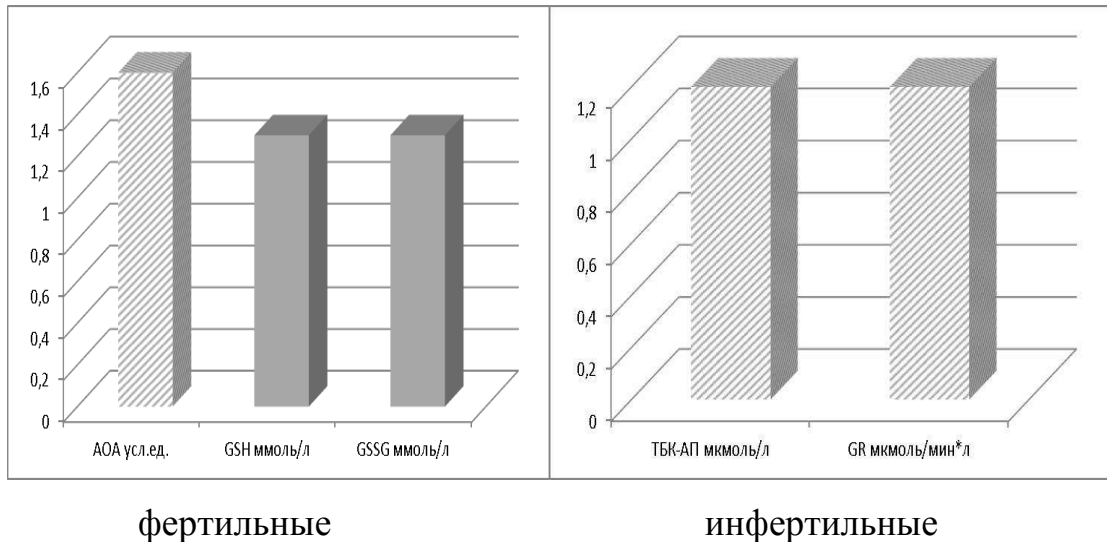
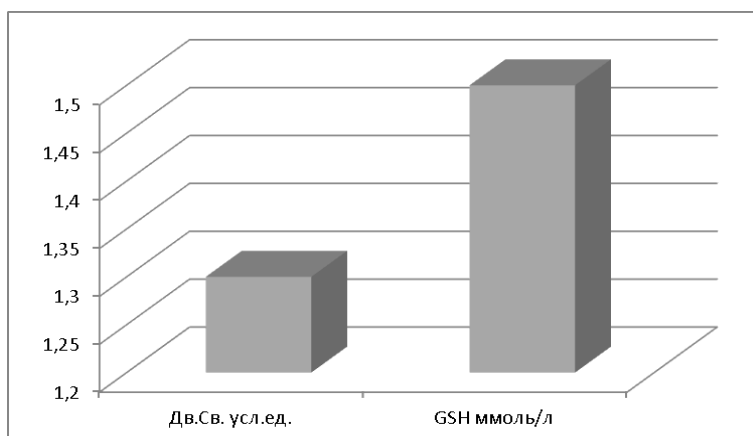
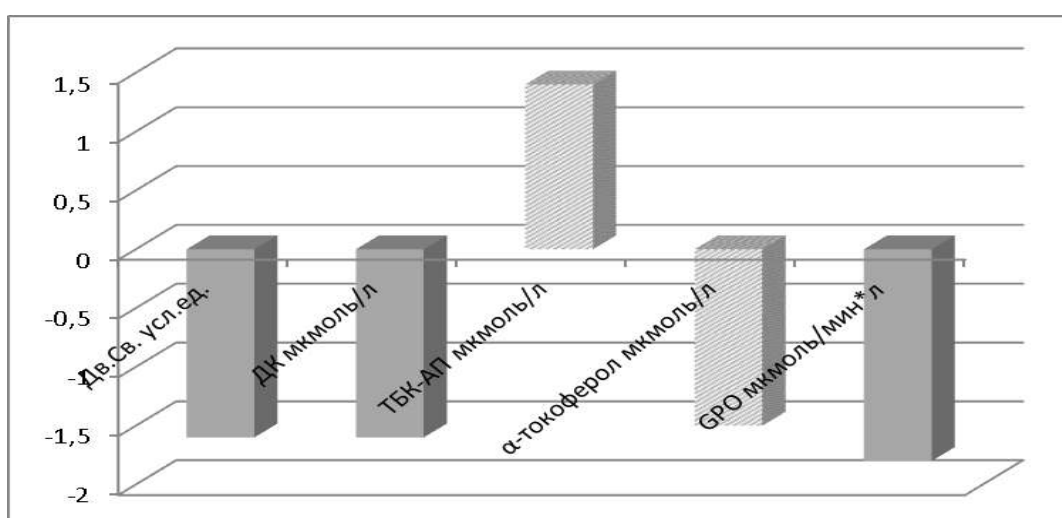


Рисунок 23 - Статистически значимые показатели процесса липопероксидации и антиоксидантной защиты в крови и эякуляте фертильных и инфертильных монголоидов, носителей разных полиморфизмов *GSTP1(105Val)*

У мужчин-монголоидов с бесплодием, носителей гетерозиготного полиморфизма *GSTP1(Ala114Val)* установлены ассоциации исследуемого гена с повышением концентрации ТБК-АП на 27% ($p=0,03$) и снижением α -токоферола в сыворотке крови на 33% ($p=0,004$), субстратов с Дв.Св. на 36% ($p=0,03$), ДК на 37% ($p=0,04$), GPO на 44% ($p=0,004$) в эякуляте, в отличие от фертильных мужчин, носителей гетерозиготного полиморфизма *GSTP1(Ala114Val)*, у которых установлены ассоциации с повышением субстратов с Дв.Св. на 21% ($p=0,04$) и GSH на 31% ($p=0,007$) в эякуляте (Рисунок 24, приложение, таблица 6).



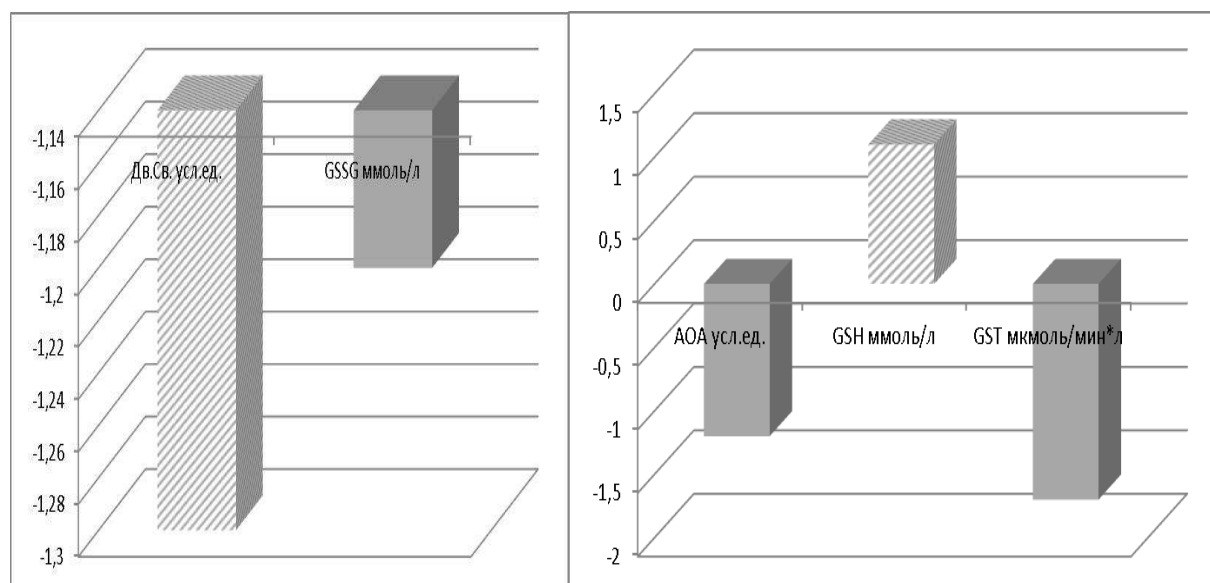
фертильные



инфертильные

Рисунок 24 - Статистически значимые показатели процесса липопероксидации и антиоксидантной защиты в крови и эякуляте фертильных и инфертильных монголоидов, носителей разных полиморфизмов *GSTP1(114Val)*

У мужчин-монголоидов с бесплодием установлены ассоциации нефункционального полиморфизма гена *GSTT1* с повышением GSH на 7% ($p=0,004$) в сыворотке крови, снижением общей АОА на 19% ($p=0,03$) и GST на 40% ($p=0,004$), в отличие от фертильных мужчин, у которых выявлены ассоциации нефункционального полиморфизма гена *GSTT1* со снижением субстратов с Дв.Св. на 23% ($p=0,02$) в сыворотке крови и снижением GSSG на 15% ($p=0,02$) в эякуляте (Рисунок 25, приложение, таблица 7).



фертильные

инфертильные

Рисунок 25 - Статистически значимые показатели процесса липопероксидации и антиоксидантной защиты в крови и эякуляте фертильных и инфертильных монголоидов, носителей разных полиморфизмов *GSTT1*

У мужчин-монголоидов с бесплодием установлены ассоциации нефункционального полиморфизма гена *GSTM1* со снижением концентрации α -токоферола в сыворотке крови на 10% ($p=0,004$) и активности GST в эякуляте на 23%, в отличие от фертильных мужчин, у которых выявлены ассоциации нефункционального полиморфизма гена *GSTM1* со снижением концентрации α -токоферола на 41% ($p=0,003$) и активности GST на 25% ($p=0,005$) в эякуляте (Рисунок 26, приложение, таблица 8). Учитывая, что клеточная оболочка сперматозоидов богата полиненасыщенными жирными кислотами, это делает их весьма чувствительными к повреждению АФК, как у фертильных мужчин, так и у инфертильных, однако гораздо более выраженное снижение активности GST установлено в эякуляте монголоидов с бесплодием.

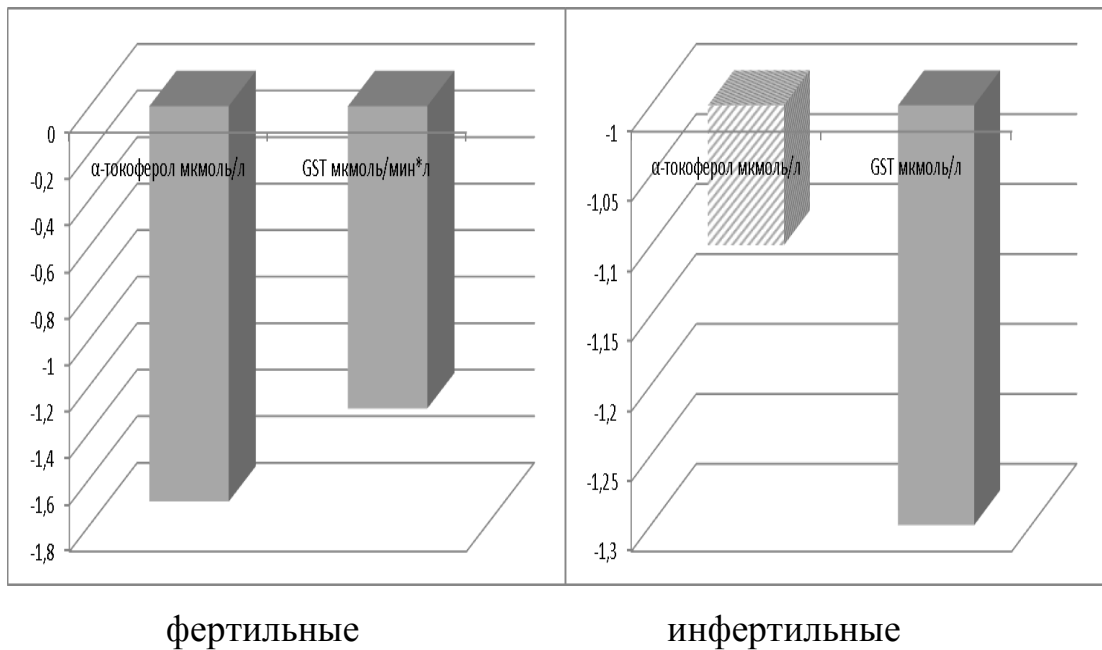


Рисунок 26 - Статистически значимые показатели процесса липопероксидации и антиоксидантной защиты в крови и эякуляте фертильных и инфертильных монголоидов, носителей разных полиморфизмов *GSTM1*

В результате исследования показателей системы ПОЛ-АОЗ установлено статистически значимое повышение в сыворотке крови α -токоферола на 17% ($p=0,04$), глутатионпероксидазы на 17% ($p=0,05$) и снижение глутатион-S-трансферазы на 45% ($p=0,01$), а также снижение α -токоферола на 43% ($p=0,001$) в эякуляте у фертильных мужчин-монголоидов, носителей нефункционального генотипа *GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0)* в сравнении с аналогичными показателями у носителей функциональных генотипов *GSTT1(1/1)/GSTM1(1/1)* (Таблица 16). У мужчин-монголоидов с бесплодием - носителей нефункциональных генотипов *GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0)* установлено в сыворотке крови повышение ТБК-АП на 18% ($p=0,02$), GPO на 25% ($p=0,02$) и снижение α -токоферола на 13% ($p=0,02$), в эякуляте выявлено снижение α -токоферола на 12% ($p=0,04$), окисленного глутатиона на 43% ($p=0,04$) и глутатион-S-трансферазы на 46% ($p<0,0001$) (Таблица 17). Вместе с тем, у инфертильных мужчин – носителей нефункциональных генотипов зарегистрировано снижение концентрации низкомолекулярного клеточного

антиоксиданта - восстановленного глутатиона на 6% ($p=0,002$), с повышением концентрации вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ТБК-АП) на 32% ($p=0,0001$) и активности глутатионпероксидазы на 17% ($p=0,05$) (Таблица 17).

Таблица 16 - содержание статистически значимых компонентов системы ПОЛ-АОЗ у фертильных мужчин монголоидов, носителей разных полиморфизмов

	Нефункциональный генотип <i>GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0)</i>	Функциональный генотип <i>GSTT1(1/1)/GSTM1(1/1)</i>
α -токоферол (кровь)	9,36 \pm 3,20	7,77 \pm 2,32*
GPO (кровь)	566,7 \pm 167,2	467,5 \pm 223,1*
GST (кровь)	642,6 \pm 566,8	1170,0 \pm 944,4*
α -токоферол (эякулят)	2,68 \pm 1,19	4,76 \pm 3,05*

Примечание: *- ($P<0,05$)

Таблица 17 - содержание статистически значимых компонентов системы ПОЛ-АОЗ у мужчин монголоидов с бесплодием, носителей разных полиморфизмов

	Нефункциональный генотип <i>GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0)</i>	Функциональный генотип <i>GSTT1(1/1)/GSTM1(1/1)</i>
ТБК-АП (кровь)	1,16 \pm 0,48	0,94 \pm 0,53*
α -токоферол (кровь)	8,52 \pm 2,75	9,74 \pm 3,19*
GPO (кровь)	213,7 \pm 141,5	159,8 \pm 71,7*
α -токоферол (эякулят)	2,91 \pm 1,06	3,33 \pm 1,32*
GSSG (эякулят)	1,8 \pm 1,17	3,16 \pm 2,05*
GST (эякулят)	615,8 \pm 525,2	1141,9 \pm 789,5*

Примечание: *- ($P<0,05$)

Генетически детерминированный дисбаланс в системе глутатионзависимой антиоксидантной защиты определяет активацию перекисного окисления липидов с повышением концентрации конечных метаболитов – ТБК-АП и способствует значительному ослаблению метаболической и детоксицирующей функций организма. В результате

значительно повышается восприимчивость клеток к повреждающим воздействиям ксенобиотиков, негативно влияющих на любое изменение внешних и внутренних констант процесса формирования половых клеток.

Таким образом, генетические факторы определяют изменение оксидантно-антиоксидантного баланса, как на системном, так и на локальном уровне, приводя к нарушениям функций мужской репродуктивной системы и, как следствие, к снижению фертильности. С целью дополнительной оценки риска развития нарушений репродуктивной системы у мужчин рекомендуется наряду с определением ферментов глутатиондисульфидной системы проведение генотипирование полиморфных вариантов *GSTT1* и *GSTM1*, как маркеров риска нарушения фертильной функции у мужчин.

3.2.1. Частота встречаемости аллельных вариантов генов семейства глутатион-S-трансфераз *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* у здоровых молодых мужчин и у мужчин с бесплодием, проживающих в Восточной Сибири

Принимая во внимание данные многочисленных исследований о роли и значении генетических факторов и влиянии окружающей среды на развитие различных заболеваний нами проведено исследование полиморфизмов генов семейства глутатион-S-трансфераз *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1*, контролирующих синтез ферментов второй фазы детоксикации, у фертильных и инфертильных мужчин разной этнической принадлежности. Исследуемые гены играют ключевую роль в предотвращении поломок ДНК, а также в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению липидов, алкилированию белков и действию свободных радикалов. Ген *GSTP1* локализован на длинном плече 11-й хромосомы (11q13) и характеризуется полиморфизмом. Под этим понятием подразумевают наличие нескольких вариантов одного гена, которые в отличие от мутаций широко распространены в популяции, с частотой более 1% (Спицын В.А., 2008). Полиморфные варианты глутатион-S-трансфераз могут приводить к синтезу ферментов с измененной активностью (Holley S.L., 2007). Наличие

изоформ ферментов эволюционно связано с адаптацией человека к различным климатическим, экологическим и другим факторам (Gilliland F.D., 2004).

Один из полиморфных маркеров гена *GSTP1* связан с заменой аденина на гуанин (A/G) в 5 экзоне, в 313 положении гена, другой полиморфизм гена *GSTP1* обусловлен заменой нуклеотидного основания цитозин на тимин (C/T) в 6 экзоне, в 341 положении гена. Следствием первой нуклеотидной замены при синтезе фермента в 105 положении пептида аминокислота изолейцин меняется на валин (*Ile/Val*). Результатом второй нуклеотидной замены является замена аминокислоты аланин на валин (*Ala/Val*) в 114 положении пептида. Обе нуклеотидные замены находятся в активном центре фермента и приводят к значительному снижению его функциональной активности (Дюжев Ж.А., 2011).

Полиморфные варианты генов определяют различную ферментативную активность соответствующих белковых продуктов. Поэтому в зависимости от особенностей генома различные индивидуумы могут обладать устойчивостью или повышенной чувствительностью к действию повреждающих факторов (Тавокина Л.В., 2014). Наличие в организме человека функционально ослабленных вариантов ферментов повышает восприимчивость организма к вредным воздействиям и, как следствие, к увеличению риска развития некоторых заболеваний (Фетисова И.Н., 2006; Дюжев Ж.А., 2007; Ступко Е.Е., 2011, Гончарова Н.Н., 2012; Полтанова А.А., 2013; Гордеева Л.А., 2015). Также известно, что клинические проявления мультифакториальных заболеваний имеют отличия у представителей разных этнических групп (Шипхинеева Г.И., 2005; Воевода И.И. 2006; Дашиев Б.Г., 2010; Лабыгина А.В., 2011). Это связано с различной частотой распространения аллелей и генотипов полиморфных генов, ассоциированных с риском возникновения мультифакториальных заболеваний, в различных популяциях человека (Файзуллин Л.З., 2013;

Khrunin A., 2008; Nuti F., 2008; Kovac J., 2013). Генетически детерминированный дисбаланс в системе детоксикации за счет снижения активности ферментов глутатионовой системы способен приводить к развитию патологических процессов, в том числе к бесплодию. Частота мутантных аллелей гена *GSTP1* в российской популяции составляет около 14% (Ступко Е.Е., 2011). По результатам генотипирования *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* в обследуемых выборках фертильных и инфертильных мужчин разной этнической принадлежности идентифицированы носители функциональных и нефункциональных генотипов (Таблица 18). При сравнении частот встречаемости изучаемых генотипов в группах фертильных мужчин разной этнической принадлежности значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 18 - Частота встречаемости полиморфизмов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* у фертильных мужчин разной этнической принадлежности

Полиморфизм	генотип	Европеоиды N=104 (%)	Монголоиды N=53 (%)	P	χ^2
<i>GSTP1</i> <i>Ile105Val</i>	<i>Ile/Ile</i>	56(54%)	34(64%)	0,115	4,329
	<i>Ile/Val</i>	33 (32%)	17 (32%)		
	<i>Val/Val</i>	15 (14%)	2 (4%)		
<i>GSTP1</i> <i>Ala114Val</i>	<i>Ala/Ala</i>	90 (85,5%)	44 (83%)	0,588	1,064
	<i>Ala/Val</i>	13 (12,5%)	9 (17%)		
	<i>Val/Val</i>	1 (1%)	0		
<i>GSTT1</i>	0/0	14 (13%)	10 (19%)	0,512	0,430
	«+»	90 (87%)	43 (81%)		
<i>GSTM1</i>	0/0	38 (37%)	24 (45%)	0,375	0,787
	«+»	66 (63%)	29 (55%)		

Для генов *GSTT1* и *GSTM1* характерны функциональные ("+") и нефункциональные или "нулевые" аллели (0/0). Нефункциональные аллели этих генов представляют собой протяженные делеции, фенотипически проявляющиеся отсутствием ферментативной активности соответствующих белков. Наличие нефункционального генотипа хотя бы по одному из этих генов (*GSTT1* и *GSTM1*) связывают с увеличением риска развития различных заболеваний (Safarinejad M.R., 2012). Частота встречаемости делеционных вариантов генов *GSTT1* и *GSTM1* в разных популяциях человека составляет 20-40% и 50-70% соответственно (Корчагина Р.П., 2011). Распространенность генотипов *GSTM1(rs147565)*, *GSTT1(rs71748309)* и *GSTP1* изучается в разных популяциях мира (Таблица 19, 20). При сравнении частот встречаемости полиморфизмов *GSTP1* между группой европеоидов и другими популяциями мира, выявлены статистически значимые различия с якутами ($\chi^2=34,729$; $p<0,0001$), с французами ($\chi^2=5,461$; $p=0,02$), с итальянцами ($\chi^2=6,735$; $p=0,003$), палестинцами ($\chi^2=10,709$; $p=0,001$) и популяцией Bedouine ($\chi^2=21,241$; $p<0,0001$). Гетерозиготный полиморфизм (*Ile/Val*) встречается чаще у европеоидов. Сравнение частоты встречаемости полиморфизмов *GSTP1* между монголоидами и другими популяциями мира, выявило статистически значимые различия с якутами ($\chi^2=7,634$; $p=0,005$) и с популяцией Ewe ($\chi^2=5,163$; $p=0,001$) (Таблица 19). У монголоидов чаще встречается гетерозиготный полиморфизм (*Ile/Val*), чем у якутов.

При сравнении частот встречаемости полиморфизмов генов между группой европеоидов и другими популяциями мира выявлены статистически значимые различия с корейцами ($\chi^2=24,618$; $p<0,0001$) по носительству нефункционального полиморфизма гена *GSTT1* и с европеоидами США ($\chi^2=5,162$; $p=0,02$) по носительству нефункционального полиморфизма гена *GSTM1* (Таблица 20).

Таблица 19 - Частота встречаемости полиморфизмов *GSTP1(rs1695)* в разных популяциях мира

Geographic regions	Population	Allele symbol (<i>GSTP1</i>)		Литературный источник
		<i>Ile/Ile</i> (A) (%)	<i>Ile/Val</i> (G) (%)	
Siberia	Yakut	92	8	Verbenko D.A., 2003
America	Mozabite	50	50	Rosenberg N.A., 2002
	Maya	50	50	Antunez-de-Mayolo G., 2002
Europa	Estonian	71	29	Lember M., 2006
	French	71	29	Romualdi C., 2002
	Italians	75	25	Maviglia R., 2001
	Russians	70	30	Verbenko D.A., 2003
Africa	Ashanti	51	49	Yen-Revollo J.L., 2009
	Ewe	47	53	Yen-Revollo J.L., 2009
Asia	Bedouine	74	26	Rosenberg N.A., 2002
	Palestinian	77	23	Nakajima T., 2004

Примечание-данные таблицы получены при использовании базы данных Gene Card и The Allele Frequency Database

У европеоидов США и корейцев значительно чаще встречаются нефункциональные полиморфизмы генов *GSTT1* и *GSTM1*. Монголоиды статистически значимо отличались от корейцев по частоте встречаемости нефункционального полиморфизма гена *GSTT1* ($\chi^2=15,407$; $p<0,0001$). У корейцев нефункциональный полиморфизм гена *GSTT1* встречается чаще в 2 раза (Таблица 20).

При делеции в гене *GSTM1*, кодирующем ферментглутатион-S-трансферазу класса μ , полностью отсутствует синтез белкового продукта. Обычно делеция наблюдается в 40–45 % случаев в европеоидных

популяциях, а ее наличие сопровождается увеличением риска мультифакториальных заболеваний.

Таблица 20 - Частота встречаемости полиморфизмов *GSTM1(rs147565)* и *GSTT1(rs71748309)* в разных популяциях мира

Ген	Этническая принадлежность	Частота «нулевого» генотипа, %	Литературный источник
<i>GSTT1</i>	Европеоиды США, n=152	17,1	Crump et al., 2000
	Корейцы, n=220	45,9	Kim et al., 2000
<i>GSTM1</i>	Европеоиды США, n=927	54,0	Miller et al., 2002
	Корейцы, n=220	44,1	Kim et al., 2000

Примечание-данные таблицы получены при использовании базы данных Gene Card и The Allele Frequency Database

Делеция в структурной части гена *GSTT1* (глутатион-S-трансфераза θ -1) ассоциируется с низкой эффективностью детоксикации ряда распространенных потенциальных канцерогенов (Гордеева Л.А., 2015). Частота распространенности делеции гена в европеоидных популяциях составляет 16–25 %.

При анализе частот встречаемости полиморфизма *Ile105Val* гена *GSTP1* у мужчин европеоидов с бесплодием и фертильных мужчин выявлены статистически значимые различия ($\chi^2=7,487$; $p=0,024$) (Таблица 21). Мужчины контрольной группы с доказанной фертильностью имеют гомозиготный генотип *Ile105Ile* в 54% случаев, в то время как у мужчин с бесплодием данный генотип наблюдается в 67% случаев. Гетерозиготный генотип *Ile105Val* в группе фертильных пациентов встречается чаще, чем у мужчин с бесплодием (33% и 28% соответственно). В то же время фертильные пациенты являются носителями мутантного генотипа *Val105Val* (14%) в 2,8 чаще, чем мужчины с бесплодием (5%). Вероятно наличие данного генотипа не ассоциировано с повышенным риском развития репродуктивных нарушений у мужчин.

Таблица 21 - Частота встречаемости полиморфизмов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* у фертильных и инфертильных мужчин-европеоидов

Полиморфизм	генотип	Контроль N=104 (%)	Бесплодие N=160 (%)	P	χ^2
<i>GSTP1</i>	<i>Ile/Ile</i>	56(54%)	107 (67%)	0,024	7,487
	<i>Ile/Val</i>	33 (32%)	44 (28%)		
	<i>Val/Val</i>	15 (14%)	9 (5%)		
<i>GSTP1</i>	<i>Ala/Ala</i>	90 (86%)	123 (77%)	0,146	3,823
	<i>Ala/Val</i>	13 (13%)	35 (22%)		
	<i>Val/Val</i>	1 (1%)	2 (1%)		
<i>GSTT1</i>	0/0	14 (13%)	45 (28%)	0,008	6,987
	«+»	90 (87%)	115(72%)		
<i>GSTM1</i>	0/0	38 (37%)	80 (50%)	0,043	4,092
	«+»	66 (63%)	80 (50%)		

При сравнении распределений частоты генотипов полиморфизма *Ala114Val* гена *GSTP1* у мужчин с диагнозом бесплодие и фертильных пациентов достоверных различий между группами выявлено не было ($\chi^2=3,823$; $p=0,14$). Гетерозиготные генотипы встречаются в группе мужчин с бесплодием в 21,7% случаев, в группе фертильных мужчин в 13% случаев. Генотип *Val114Val* был обнаружен у 2 пациентов с бесплодием и у 1 фертильного мужчины.

При анализе частот встречаемости полиморфных вариантов гена *GSTM1* выявлены статистически значимые различия по частоте различных вариантов полиморфизмов в группах обследуемых мужчин ($\chi^2=4,092$; $p=0,043$) (Таблица 21). Доля нефункционального ("нулевого") генотипа *GSTM1* в группе мужчин с бесплодием статистически значимо выше, чем у

фертильных мужчин (50% и 37% соответственно, $p < 0,05$). Носителями функциональных аллелей в группе мужчин с бесплодием оказались 50%, а в группе фертильных мужчин - 63% ($p < 0,05$).

Количество делетированных аллелей гена *GSTT1* в группе мужчин с бесплодием оказалось в два раза выше, чем у фертильных мужчин (28% и 13% соответственно, $\chi^2=6,987$; $p=0,008$) (Таблица 21). Носителями функциональных аллелей установлены 72% пациентов с бесплодием и 87% фертильных мужчин. Полная делеция по двум генам *GSTM1* и *GSTT1* была выявлена в 19% случаев у мужчин с бесплодием, и в 6% - у фертильных мужчин ($\chi^2=9,120$; $p=0,003$).

Носительство полиморфных вариантов генов *GSTT1* и *GSTM1* является одним из факторов, влияющим на частоту хромосомных aberrаций при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды (воздействие пестицидов, табачного дыма, ароматических углеводородов и др.), при этом "нулевой" генотип *GSTM1* обуславливает увеличение частоты aberrаций хроматидного типа, а полная делеция по обоим генам *GSTT1* и *GSTM1*, ассоциируется с повышением частоты aberrаций хромосомного типа. Это позволяет говорить о том, что для носителей делеции гена *GSTM1*, повлекшей за собой утрату активности соответствующего фермента, существует вероятность дисбаланса процессов детоксикации экзогенных и эндогенных веществ, что повышает для них риск развития заболевания.

При анализе частот встречаемости полиморфизма *Ile105Val* гена *GSTP1* у мужчин-монголоидов с бесплодием и фертильных мужчин статистически значимых различий выявлено не было ($\chi^2=0,364$; $p=0,83$) (Таблица 21). Мужчины контрольной группы имеют гомозиготный генотип *Ile105Ile* в 64% случаев, в то время как у мужчин с бесплодием данный генотип наблюдается в 61% случаев. Гетерозиготный генотип *Ile105Val* в группе фертильных пациентов встречается реже, чем у мужчин с бесплодием (32% и 36% соответственно). Наличие генотипа *Val105Val* выявлено у 2 фертильных

мужчин монголоидов и у 4 мужчин с бесплодием соответствующей этнической принадлежности.

При сравнении распределений частоты генотипов полиморфизма *Ala114Val* гена *GSTP1* у мужчин монголоидов с диагнозом бесплодие и фертильных пациентов были выявлены статистически значимые различия между группами ($\chi^2=4,159$; $p=0,041$) (Таблица 22). Носителями гомозиготного полиморфизма установлены 83% фертильных мужчин и 94% пациентов с бесплодием. Гетерозиготные генотипы встречаются в группе мужчин с бесплодием в 6% случаев, в группе фертильных мужчин в 17% случаев. Генотип *Val114Val* не был обнаружен в исследуемых группах мужчин-монголоидов.

При анализе частот встречаемости полиморфных вариантов гена *GSTM1* статистически значимых различий по частоте различных вариантов полиморфизмов в группах обследуемых мужчин монголоидов установлено не было ($\chi^2=0,182$; $p=0,67$) (Таблица 22). Доля нефункционального ("нулевого") генотипа *GSTM1* в группе мужчин с бесплодием составила 50%, а у фертильных мужчин 45% ($p<0,05$). Носителями функциональных аллелей в группе мужчин с бесплодием оказались 50%, а в группе фертильных мужчин - 55% ($p<0,05$).

Количество нефункциональных аллелей гена *GSTT1* в группе мужчин-монголоидов с бесплодием оказалось статистически значимо в 1,8 раза выше, чем у фертильных мужчин (35% и 19% соответственно, $\chi^2=3,879$; $p=0,049$). Носителями функциональных аллелей установлены 65% пациентов с бесплодием и 81% фертильных мужчин.

GST (глутатион-S-трансферазы) — это семейство ферментов, катализирующих конъюгацию различных ксенобиотиков, опосредуя вторую фазу детоксикации непосредственно их, а также вредных продуктов первой фазы. Глутатион-S-трансферазы обладают широкой субстратной специфичностью, а наличие полиморфизма кодирующих их генов приводит к

появлению широкого изоморфного спектра ферментов, что модифицирует их способность метаболизировать ксенобиотики.

Таблица 22 - Частота встречаемости полиморфизмов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* у фертильных и инфертильных мужчин-монголоидов

Полиморфизм	генотип	Контроль N=53 (%)	Бесплодие N=144 (%)	P	χ^2
<i>GSTP1</i> <i>Ile105Val</i>	<i>Ile/Ile</i>	34(64%)	88 (61%)	0,834	0,364
	<i>Ile/Val</i>	17 (32%)	52 (36%)		
	<i>Val/Val</i>	2 (4%)	4 (3%)		
<i>GSTP1</i> <i>Ala114Val</i>	<i>Ala/Ala</i>	44 (83%)	135 (94%)	0,041	4,159
	<i>Ala/Val</i>	9 (17%)	9 (6%)		
	<i>Val/Val</i>	0	0		
<i>GSTT1</i>	0/0	10 (19%)	50 (35%)	0,049	3,879
	«+»	43 (81%)	94 (65%)		
<i>GSTM1</i>	0/0	24 (45%)	72 (50%)	0,670	0,182
	«+»	29 (55%)	72 (50%)		

В случае делеции генов *GSTM1* и *GSTT1* образуются укороченные белковые продукты без выраженной ферментативной активности, что приводит к дисбалансу глутатион - опосредованной биотрансформации ксенобиотиков. В результате значительно повышается восприимчивость клеток к повреждающим воздействиям, что способствует более длительному сохранению в организме активных промежуточных метаболитов, обладающих мутагенными свойствами (Дюжев Ж.А., 2011). Возможно большое количество нефункциональных аллелей семейства глутатион-S-трансфераз способствуют накоплению токсических веществ, негативно

влияющих на сперматогенез. Зарубежными исследователями также установлено увеличение частоты встречаемости гомозигот по нулевому аллелю гена *GSTM1* и гомозиготного носительства «двойного нуля» по генам *GSTM1* и *GSTT1* у мужчин с репродуктивными нарушениями (Safarinejad M.R., 2012).

Таким образом, носительство нефункциональных вариантов в генах системы детоксикации в генотипе мужчин с бесплодием, вероятно, связано со снижением активности ферментов семейства глутатионтрансфераз, играющих ключевую роль в процессах обезвреживания эндогенных токсических метаболитов в клетках и в формировании резистентности организма к различным воздействиям. Наличие гомозигот по делеционному аллелю может рассматриваться как дополнительный фактор риска повышенной восприимчивости мужского организма к действию неблагоприятных факторов и обуславливать поломку столь тонкого и чутко реагирующего на любое изменение внешних и внутренних констант процесса формирования половых клеток. Необходимо отметить, что генетическая предрасположенность к данной патологии реализуется, вероятно, в определенной комбинации со средовыми факторами (образом жизни, характером питания, климатическими и антропогенными воздействиями).

3.3. Анализ межгенного взаимодействия полиморфных вариантов генов *GSTP1* (*Ile105Ile*, *Ile105Val*), *GSTP1* (*Ala114Ala*, *Ala114Val*), *GSTT1* (0/0, +/+), *GSTM1* (0/0, +/+) в разных этнических группах мужчин с бесплодием

Для анализа межгенных взаимодействий полиморфизмов генов биотрансформации ксенобиотиков использован биоинформатический метод - Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) с использованием программы открытого доступа MDR 3.0.2. (www.epistasis.org/mdr.html), метод основан на снижении мультифакториальной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction - MDR) или мультифакторном моделировании геномных взаимодействий. Данный метод разработан специально с целью изучения

характера межгенных взаимодействий для популяционно-генетических исследований мультифакторных заболеваний, к которым относится бесплодие. Межгенные взаимодействия оценивают сравнением группы больных с группой контроля (метод случай-контроль). При взаимодействии полиморфных вариантов генов-кандидатов, ферменты которых задействованы в выполнении антиоксидантной функции за счет аддитивного эффекта могут произойти изменения в формировании нового фенотипа.

Анализ проводили в режиме всестороннего поиска (exhaustive search algorithm), который позволяет оценить все возможные комбинации полиморфных генотипов при попарном сравнении групп, где одна группа – группа сравнения, вторая группа – изучаемая.

Полученные модели характеризуются коэффициентом перекрестной проверки CV (cross-validation) (не менее 90% (9/10) и точностью теста (balanced accuracy, Bal. Acc.), а также ошибкой предсказания (Pre.Err). Выбирая из полученных результатов модель с наименьшей ошибкой предсказания и наибольшим коэффициентом перекрестной проверки, определяют оптимальную модель межгенного взаимодействия.

С помощью метода MDR проведен всесторонний поиск, оценивающий все возможные комбинации ДНК-маркеров; сформированы оптимальные модели межгенных взаимодействий.

По результатам MDR-анализа для мужчин европеоидов с бесплодием выделены значимые модели межгенных взаимодействий (сочетание полиморфных локусов):

однолокусная модель: *GSTT1*;

двухлокусная модель: *GSTP(105Val)*, *GSTT1*;

трехлокусная модель: *GSTP(105Val)*, *GSTP1(114Val)*, *GSTM1*;

четырёхлокусная модель, включающая все изучаемые полиморфные варианты: *GSTP(105Val)*, *GSTP1(114Val)*, *GSTT1*, *GSTM1*.

Значение коэффициента перекрестной проверки CV (cross-validation), максимальной сбалансированной точности, специфичности модели (Specificity, Sp), чувствительности модели (Sensitivity, Se) и ошибка предсказания (Prediction Error, Pre.Err.) для всех предложенных моделей представлены в таблицах 23, 24. Все представленные модели имели достоверность $p < 0,0001$.

Таблица 23 - Модели межгенного взаимодействия генов детоксикации ксенобиотиков у мужчин европеоидов с бесплодием

N	Комбинации аллельных вариантов генов в модели	Val. Acc. сбалансированная точность	Коэфф. перекрестной проверки CV, %	Se чувствительность	Sp специфичность	Pre. Err. Ошибка предсказания, %
1	<i>GSTT1</i>	0,6165	70	0,6875	0,5455	0,3206
2	<i>GSTP(105Val), GSTT1</i>	0,6288	100	0,6875	0,4301	0,2516
3	<i>GSTP(105Val), GSTP1(114Val), GSTM1</i>	0,6115	40	0,5241	0,6989	0,3518
4	<i>GSTP(105Val), GSTP1(114Val), GSTT1, GSTM1</i>	0,6165	100	0,6875	0,5455	0,2028

Примечания: Здесь и ниже: все модели $p < 0,0001$. Жирным шрифтом выделены наиболее значимые модели, N - число локусов модели.

Для четырех локусной модели взаимодействия генов проведен кластерный анализ и построена дендрограмма межгенного взаимодействия - рисунок 27.

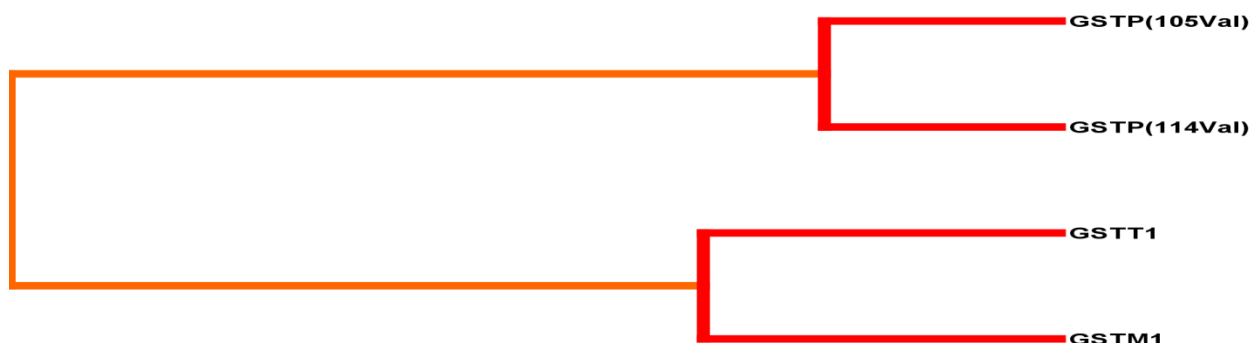


Рисунок 27 - Дендрограмма межгенных взаимодействий у мужчин европеоидов с бесплодием для четырехлокусной модели взаимодействия

полиморфных вариантов генов

Кластеризация генов в группе европеоидов с бесплодием проведена от максимального синергизма к наименьшему синергизму:

максимальный синергизм - $GSTT1+GSTM1$, $GSTP1(114Val)+ GSTP(105Val)$ - (красные и короткие ветви).

умеренный синергизм между предыдущими группами $GSTT1+GSTM1$ и $GSTP1(114Val)+ GSTP(105Val)$ - длинная оранжевая ветвь.

Далее построен график межгенного взаимодействия для четырехлокусной модели взаимодействия полиморфных вариантов генов $GSTP(105Val)$, $GSTP1(114Val)$, $GSTT1$, $GSTM1$ (рисунок 28).

Оценка величины информации или процента энтропии для каждого полиморфного варианта изучаемых генов, а также оценка вклада их попарного взаимодействия показала, что в данной модели максимальная синтропия выявлена для полиморфных вариантов следующих генов: $GSTT1=2,20\%$, $GSTP(105Val)=1,50\%$.

Максимальное синергичное взаимодействие наблюдается между парами: $GSTP(105Val)$ и $GSTP1(114Val) = 1,06\%$. В меньшей степени между $GSTT1$ и $GSTM1=0,70\%$; $GSTM1$ и $GSTP1(114Val)=0,69\%$. Умеренный синергизм установлен между $GSTT1$ и $GSTP1(114Val)=0,28\%$; $GSTT1$ и $GSTP(105Val)=0,22\%$.

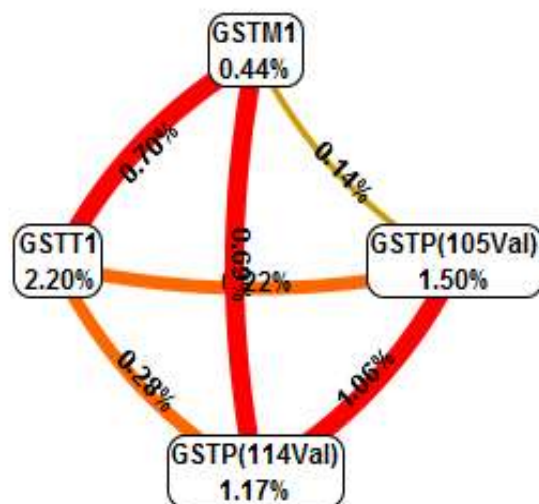


Рисунок 28 - График энтропии межгенных взаимодействий генов детоксикации ксенобиотиков у мужчин европеоидов с бесплодием

По результатам MDR-анализа для мужчин монголоидов с бесплодием выделены значимые модели межгенных взаимодействий (сочетание полиморфных локусов):

однолокусная модель: *GSTT1*;

двухлокусная модель: *GSTP(105Val)*, *GSTT1*;

трехлокусная модель: *GSTP(105Val)*, *GSTP1(114Val)*, *GSTT1*;

четырёхлокусная модель, включающая все изучаемые полиморфные варианты: *GSTP(105Val)*, *GSTP1(114Val)*, *GSTT1*, *GSTM1*.

Таблица 24 - Модели межгенного взаимодействия генов детоксикации ксенобиотиков у мужчин монголоидов с бесплодием

N	Комбинации аллельных вариантов генов в модели	Bal. Асс. сбалансированная точность	Коэфф. перекрестной проверки CV, %	Se чувствительность	Sp специфичность	Pre. Err. Ошибка предсказания, %
1	<i>GSTT1</i>	0,6188	100	0,5781	0,6596	0,1921
2	<i>GSTP(105Val)</i> , <i>GSTT1</i>	0,6047	50	0,6562	0,5532	0,2089
3	<i>GSTP(105Val)</i> , <i>GSTP1(114Val)</i> , <i>GSTT1</i>	0,4643	80	0,4286	0,5	0,2147
4	<i>GSTP(105Val)</i> , <i>GSTP1(114Val)</i> , <i>GSTT1</i> , <i>GSTM1</i>	0,5951	100	0,5234	0,6667	0,1897

Для четырехлокусной модели построена дендрограмма межгенного взаимодействия, которая представлена на рисунке 29.



Рисунок 29 - Дендрограмма межгенных взаимодействий у мужчин монголоидов с бесплодием для четырехлокусной модели взаимодействия полиморфных вариантов генов

При анализе дендрограммы показано, что максимальный синергичный эффект наблюдается между полиморфизмами *GSTP(114Val)+GSTM1*- красная короткая ветвь, *GSTP(105Val)+GSTT1*- красная длинная ветвь, независимый эффект - длинная коричневая ветвь между группами полиморфизмов *GSTP(114Val)+GSTM1* и *GSTP(105Val)+GSTT1*.

Для данной модели также был построен график энтропии межгенных взаимодействий - рисунок 30. В узлах графика показано, что максимальная энтропия для изучаемых полиморфных вариантов выявлена для *GSTP(114Val)=2,06%* и *GSTT1=1,90%*. Для комбинации полиморфизмов максимальную величину энтропии показали пары: *GSTM1* и *GSTP1(114Val)=1,01%*, *GSTP(105Val)* и *GSTP1(114Val)=0,85%*, *GSTP(105Val)* и *GSTT1=0,63%*. Дублирование эффекта показано для полиморфных вариантов *GSTT1* и *GSTP1(114Val)*, на что указывает короткая зеленая ветвь на графике энтропии (Рисунок 30).

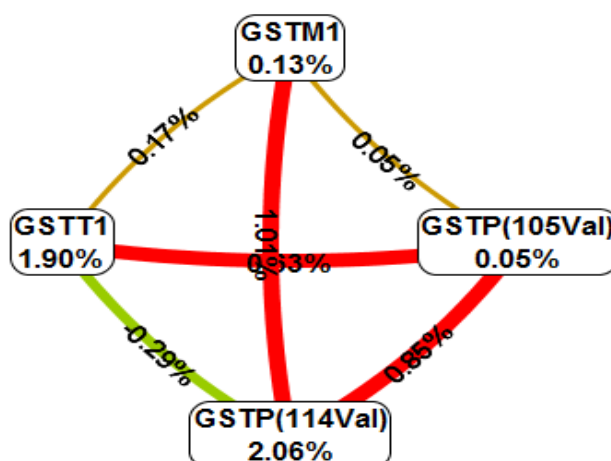


Рисунок 30 - График энтропии межгенных взаимодействий генов детоксикации ксенобиотиков у мужчин монголоидов с бесплодием

Таблица 25 - Величина энтропии комбинаций вариантов генов детоксикации ксенобиотиков в группах европеоидов и монголоидов с бесплодием

Синергизм полиморфных вариантов генов	Европеоиды N=164	Монголоиды N=104
GSTT1(0/0)+GSTM1(0/0)	0,70 %	0,17%
GSTP1(114Val)+GSTM1(0/0)	0,69%	1,01%
GSTP(105Val)+GSTP1(114Val)	1,06%	0,85%
GSTP(105Val)+GSTT1(0/0)	0,22%	0,63%

Как видно на представленной таблице индивидуальным маркером развития репродуктивных нарушений для европеоидов является носительство комбинаций полиморфизмов *GSTT1(0/0)+GSTM1(0/0)* и *GSTP(105Val)+GSTP1(114Val)*. Для монголоидов такими маркерами установлены комбинации полиморфизмов *GSTP1(114Val)+GSTM1(0/0)* и *GSTP(105Val)+GSTT1(0/0)*. Таким образом, нами проведен биоинформатический мультифакторный анализ MDR, результаты которого позволили установить ген-генные взаимодействия полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков, как маркеров риска развития репродуктивных нарушений у мужчин разных этнических групп.

3.4. Комплексная оценка генетико-биохимических факторов риска развития нарушений репродуктивного здоровья и бесплодия у мужчин репродуктивного возраста различных этнических групп

Учитывая установленные синергичные взаимодействия полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков, которые приводят к полному отсутствию соответствующего белка, либо к появлению ферментов с измененной, как правило, более низкой активностью далее был проведен анализ функционирования ферментов глутатиондисульфидной системы у мужчин с бесплодием различных этнических групп. Действия ферментов-антиоксидантов тесно связаны друг с другом и четко сбалансированы между

собой. Нарушение соотношения ферментативных компонентов антиоксидантной защиты может приводить к дополнительной генерации АФК и являться одним из признаков окислительного стресса. Ферменты глутатион-S-трансферазы не только катализируют присоединение глутатиона к электрофильному центру разнообразных химических соединений, делая их менее токсичными, но и обладают некоторой пероксидазной активностью, благодаря чему играют важную роль во внутриклеточном связывании и транспорте большого количества как эндогенных, так и экзогенных соединений.

В группе европеоидов с бесплодием, носителей комбинации полиморфизмов *GSTT1(0/0)+GSTM1(0/0)* установлено статистически значимое снижение GSH ($p=0,003$), GST ($p=0,04$) и повышение GPO ($p=0,04$) в крови и снижение GST ($p=0,01$) в эякуляте (Рисунок 31). Восстановление с помощью глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы гидропероксидов предупреждает прогрессирование пероксидации и появление ее вторичных метаболитов. В обезвреживании вторичных продуктов пероксидации и других окисленных веществ, главную роль играют глутатионтрансферазы. Глутатион-S-трансфераза входит в семейство ферментов, нейтрализующих токсическое влияние различных гидрофобных и электрофильных соединений. GST так же защищает клетки от ксенобиотиков и продуктов ПОЛ посредством их восстановления, присоединения к субстрату молекулы GSH или нуклеофильного замещения гидрофобных групп.

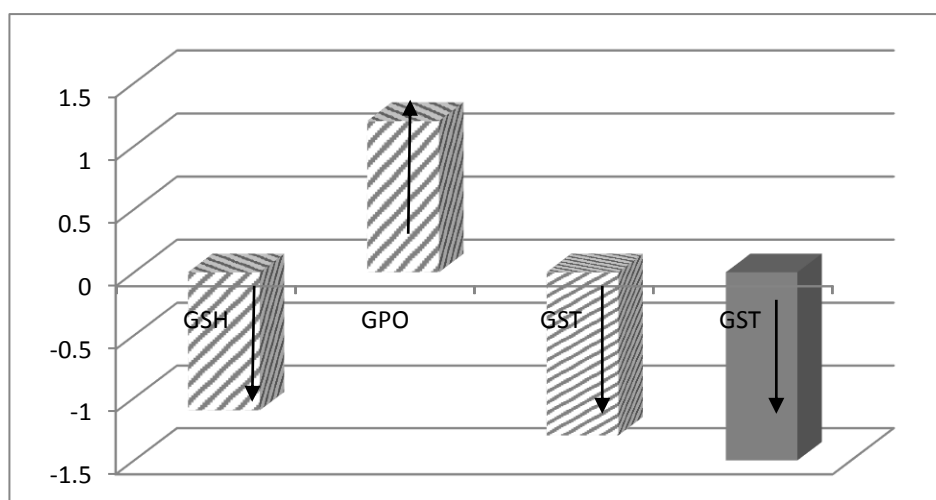


Рисунок 31 – Изменения ферментов глутатиондисульфидной системы в группе европеоидов с бесплодием, носителей комбинации полиморфизмов *GSTT1(0/0)+GSTM1(0/0)* ($p < 0,05$)

Выявленные изменения характеризуют нарастание функциональной нагрузки на антиоксидантные системы, так как в обезвреживании вторичных продуктов пероксидации и других окисленных веществ, главную роль играют глутатионтрансферазы. В связи с вышесказанным, GST, обладая широкой субстратной специфичностью, метаболизируя многие эндогенные и экзогенные электрофильные соединения посредством конъюгации с глутатионом, не может нейтрализовать токсическое влияние различных гидрофобных и электрофильных соединений. Однако, учитывая, что в крови происходит снижение двух основных ферментов глутатион-дисульфидной системы, как при носительстве комбинации полиморфизмов *GSTT1(0/0)+GSTM1(0/0)*, так и *GSTP(105Val)+GSTP1(114Val)*, а в эякуляте зарегистрировано снижение только одного фермента, кодирующего данные полиморфизмы, данный факт можно рассматривать как компенсаторную реакцию эякулята за счет других антиоксидантных компонентов.

У европеоидов с бесплодием, носителей комбинации полиморфизмов *GSTP(105Val)+GSTP1(114Val)* установлено статистически значимое снижение GSH и GPO в крови ($p = 0,04$) и снижение GPO в эякуляте ($p = 0,02$) (Рисунок 32).

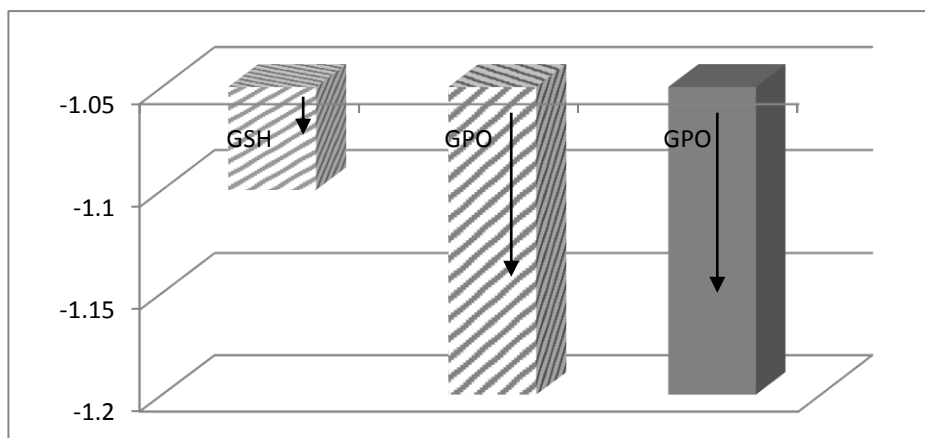


Рисунок 32 – Изменения ферментов глутатиондисульфидной системы в группе европеоидов с бесплодием, носителей комбинации полиморфизмов *GSTP(105Val)+GSTP1(114Val)* ($p < 0,05$)

Глутатиопероксидаза эффективно взаимодействует с гидроперекисями фосфотидилхолина, холестерина и эфира холестерина, а также способна восстанавливать гидроперекиси фосфолипидов. Известно, что совместно с токоферолом GPO практически полностью подавляет ПОЛ в биомембранах. Снижение концентрации GSH в крови можно объяснить как снижением синтеза глутатиона и замедленным восстановлением его из окисленной формы, так и с повышением его расхода как антиоксиданта. Установленный нами дефицит GSH в эритроцитах может свидетельствовать об ослаблении в группе европеоидов с бесплодием антиоксидантной системы в целом. Изменение внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона способно вызвать заметное изменение активности глутатионпероксидазы (Рисунок 32). Снижение активности GPO в эякуляте свидетельствует об истощении данного фермента и о низком уровне защиты мембран сперматозоидов от действия активных форм кислорода.

В группе монголоидов с бесплодием, носителей комбинации полиморфизмов *GSTP1(114Val)+GSTM1(0/0)* установлено статистически значимое снижение GST в эякуляте ($p=0,03$), снижение GPO ($p=0,02$) и повышение GR ($p=0,02$) в крови (Рисунок 33). Глутатионредуктаза поддерживает высокую внутриклеточную концентрацию GSH, катализируя

обратимое NADPH-зависимое восстановление GSSG с образованием двух молекул восстановленного глутатиона. Она содержится, в основном, в цитозоле и принимает участие во многих метаболических путях, поскольку восстанавливает пул глутатиона. В связи с этим, глутатионредуктаза необходима для глутатионового редокс-цикла.

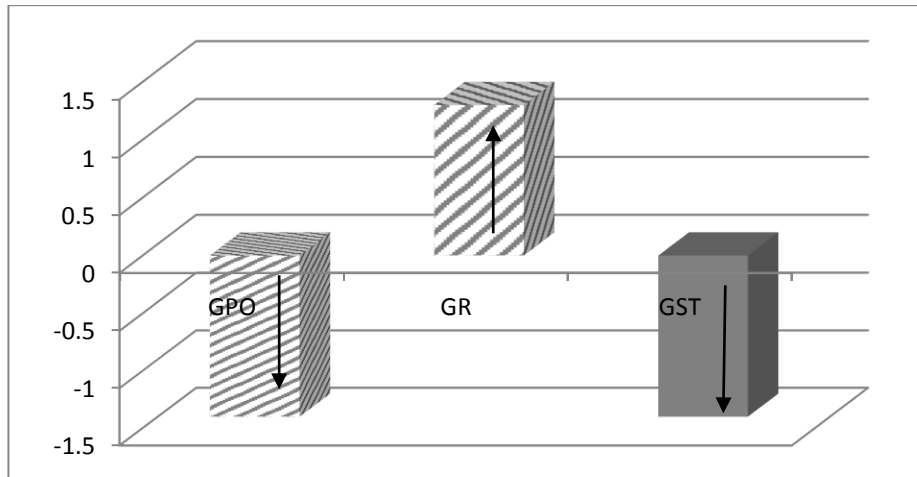


Рисунок 33 – Изменения ферментов глутатиондисульфидной системы в группе монголоидов с бесплодием, носителей комбинации полиморфизмов *GSTP1(114Val)+GSTM1(0/0)* ($p < 0,05$)

У монголоидов, носителей комбинации *GSTP(105Val)+GSTT1(0/0)* выявлено снижение GSH в крови ($p=0,006$) и снижение активности GSH ($p=0,02$), GPO ($p=0,04$) и GST ($p=0,03$) в эякуляте (Рисунок 34). Полученные данные свидетельствуют о несостоятельности функционирования ферментов глутатиондисульфидной системы, кодирующих гены *GSTP1* и *GSTT1*, в эякуляте. В нормально функционирующей клетке GST и GPO работают совместно: восстанавливая глутатион, они предупреждают прогрессирование пероксидации и появление ее вторичных метаболитов. В данном случае, установленное снижение активности всех ферментов свидетельствует о срыве антиоксидантной защиты в эякуляте монголоидов с бесплодием, характеризующейся развитием свободнорадикальных повреждений разных компонентов клеток и тканей, составляющих синдром пероксидации и включающий следующие изменения: повреждение мембран; инактивацию

или трансформацию ферментов; подавление деления клеток; накопление в клетке инертных продуктов полимеризации.

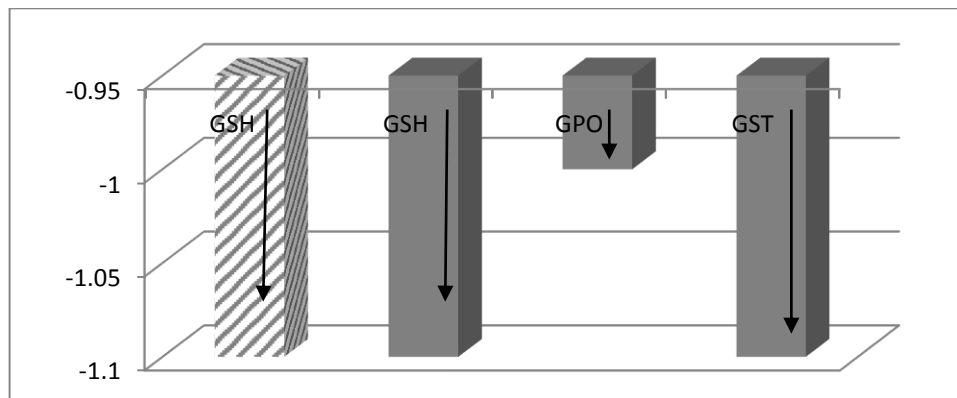


Рисунок 34 – Изменения ферментов глутатиондисульфидной системы в группе монголоидов с бесплодием, носителей комбинации полиморфизмов *GSTP(105Val)+GSTT1(0/0)* ($p < 0,05$)

Несмотря на то, что оценка вклада попарного взаимодействия нефункциональных полиморфизмов *GSTT1(0/0)+GSTM1(0/0)* показала наибольший процент у монголоидов (Таблица 25) нами было проведено исследование изменений ферментов глутатион-дисульфидной системы в данной группе. В результате исследования установлено повышение активности GPO в крови и снижение активности GST в эякуляте монголоидов с бесплодием (Рисунок 35). Учитывая аналогичные данные, выявленные у европеоидов (Рисунок 31), можно предположить, что повышение активности GPO в крови и снижение GST в эякуляте у мужчин, носителей комбинаций нефункциональных полиморфизмов генов детоксикации *GSTT1(0/0)+GSTM1(0/0)* является универсальным показателем при развитии репродуктивных нарушений, независимо от этнической принадлежности пациента.

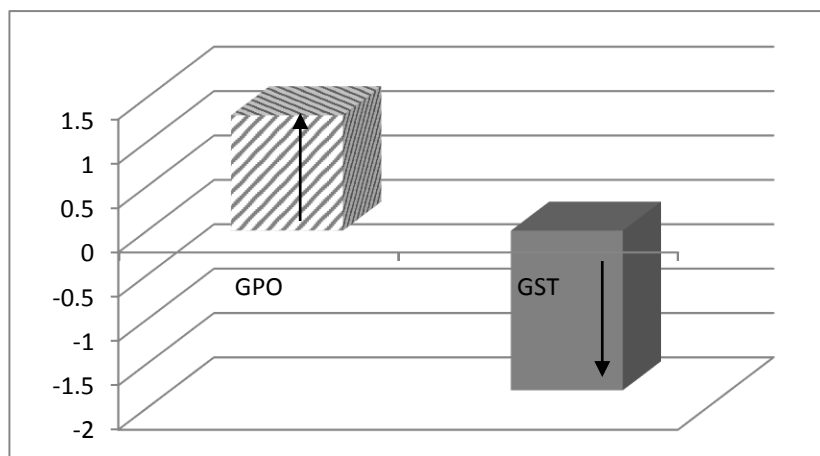


Рисунок 35 – Изменения ферментов глутатиондисульфидной системы в группе монголоидов с бесплодием, носителей комбинации полиморфизмов *GSTT1(0/0)+GSTM1(0/0)* ($p < 0,05$)

Таким образом, установлено, что глутатиондисульфидная система является важным компонентом антиоксидантной защиты, особенно от эндо- и экзогенных метаболитов, образующихся при окислительном стрессе. Генетически детерминированный дисбаланс в системе глутатионзависимой антиоксидантной защиты определяет активацию перекисного окисления липидов и способствует значительному ослаблению метаболической и детоксицирующей функций организма. В результате значительно повышается восприимчивость клеток к повреждающим воздействиям ксенобиотиков, негативно влияющих на сперматогенез и обуславливающих «поломку» столь тонкого и чутко реагирующего на любое изменение внешних и внутренних констант процесса формирования половых клеток. Генетически детерминированные особенности функционирования системы биотрансформации ксенобиотиков делают уникальным каждого индивида в отношении его адаптационных возможностей - устойчивости или чувствительности к повреждающим экзо- и эндогенным факторам. Идентификация носительства полиморфных вариантов *GSTT1* и *GSTM1*, а также определение ферментов тиолдисульфидной системы может быть рекомендовано для дополнительной оценки риска развития нарушений репродуктивных функций у мужчин.

Заключение.

Сохранение репродуктивного здоровья населения является важным фактором демографической политики государства (WHO, 2000; Указ президента "Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года" № 1351 от 09.10.2007). 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 половине случаев (Кулаков В.И., 2012; Божедомов В.А., 2012, 2014; Edmund Y.Ко., 2014; Carlsen E. et al., 1992). Основной определяющей возможностью зачатия ребенка для мужчины служит способность образования полноценных половых клеток – сперматозоидов, а главным условием фертильности спермы является достаточное количество нормальных в структурном отношении сперматозоидов, имеющих поступательную подвижность (Lewis S., 2008; Barratt C., 2011; Fisch H., 2013). Хронометрический анализ 527 спермограмм фертильных мужчин с интервалом в 12 лет, выполненный в России, позволил получить данные, свидетельствующие об ухудшении основных показателей оплодотворяющей способности эякулята за счет уменьшения концентрации количества подвижных форм сперматозоидов (Тер-Аванесов Г.В., 2003). Результаты российских ученых согласуются с данными зарубежных исследователей. Сравнительный анализ спермограмм у мужчин за 50-летний период, проведенный в Дании, показал снижение числа сперматозоидов со 113 миллионов (в 1 мл.) до 66 миллионов (в 1 мл.) на фоне снижения объема семенной жидкости с 3,4 мл до 2,75 мл (Carlsen E. et al., 1992). Исследованиями, проведенными во Франции было установлено, что средняя концентрация сперматозоидов за 20 лет уменьшалась на 2,1% в год, с 89 млн. до 60 млн., что сочеталось со значительным снижением процента подвижных сперматозоидов (Auger J., et al., 1995). Полиэтиологичность мужского бесплодия, сложность развития болезни, тесная функциональная интеграция

мужских гонад со всеми системами и органами целостного организма определяют высокую распространенность и создают значительные затруднения в диагностике и прогнозировании нарушений сперматогенеза и infertility (Тер-Аванесов Г.В., 2000, Ярош С.Л., 2010).

Особое внимание в настоящее время уделяется влиянию перекисного окисления липидов (ПОЛ) на мужскую половую функцию (Божедомов В.А., 2010; Gharagzloo P., 2011; Capucho C., 2012; Benedetti S., 2012; Колесникова Л.И., 2009, 2010, 2011, 2012, 2013; Kashou A., 2013; Gibb Z., 2014; Brody S., 2014; Agarwal A.A., 2014; Вантеева О.А., 2014; Barazani Y., 2014; Kolesnikova L.I., 2015; Ломтева С.В., 2015; Садретдинов Р.А., 2016). Неспецифические биохимические процессы, протекающие в различных компартментах клетки и определяющие адаптивный потенциал организма, при действии эндогенных и экзогенных факторов, имеют существенное значение в патогенезе и развитии многочисленных заболеваний репродуктивной системы (Колесникова Л.И., 1993). Свободные радикалы образуются в семенной плазме в физиологических условиях, оказывая влияние на созревание плазмы, капацитацию, гиперактивацию и акросомальную реакцию. Однако для адекватного функционирования сперматозоидов необходимо соблюдение тонкого равновесия между продукцией свободных радикалов и системой, обеспечивающей их разрушение. Существуют данные, что в семенной плазме мужчин с бесплодием уровень антиоксидантов значительно ниже, чем у фертильных мужчин. В последние десятилетия большое внимание уделяется окислительному стрессу, как фактору, отрицательно влияющему на сперматогенез. Оксидативный стресс – это распространенный вариант патологии, который наблюдается приблизительно у половины бесплодных мужчин. Сперма обладает двумя основными источниками продукции свободных радикалов: лейкоцитами и сперматозоидами. Подавляющее большинство образцов спермы содержат лейкоцитарный тип клеток - нейтрофилы. Поскольку продукция АФК

является одним из основных механизмов, посредством которых нейтрофилы осуществляют разрушение патогенов, неудивительно, что лейкоциты спермы обладают потенциалом вызова оксидативного стресса. Некоторые исследователи сообщают о положительной корреляции между количеством лейкоцитов в сперме и продукцией АФК (Aitken и соавт., 1994; Whittington и соавт., 1999; Sharma и соавт., 2001). АФК, которые определяются как ионы кислорода, свободные радикалы и пероксиды, образующиеся в сперме и лейкоцитах, присутствующих в сперме, влияют на репродуктивную систему за счет двух механизмов воздействия. Во-первых, они повреждают мембрану сперматозоидов, приводя к снижению подвижности сперматозоидов и их способности к слиянию с ооцитом. Во-вторых, АФК могут повреждать ДНК сперматозоидов, что приводит к компрометации участия генома отца в формировании генома эмбриона. Известно, что избыточная активность процессов ПОЛ усиливает повреждение тканей, обусловленное мембранодеструкцией клеток. Доказана также большая чувствительность сперматозоидов к свободным радикалам по сравнению с другими клетками: мембрана сперматозоидов содержит высокий уровень полиненасыщенных жирных кислот, которые легко подвергаются перекисному окислению липидов и в отличие от других клеток, сперматозоиды имеют ограниченные возможности к восстановлению поврежденных структур из-за малого количества цитоплазмы и неактивного хроматина. Окисление жирных кислот способно вызвать повреждение сперматозоидов за счёт нарушения целостности и проницаемости их мембран, что может привести к снижению в анализе спермы всех трёх показателей: концентрации, подвижности и морфологии (Кошмелев А.А., 2012; Кидун К.А., 2013; Садретдинов Р.А., 2016).

В нашем исследовании приняли участие представители двух этнических групп - европеоиды и монголоиды. На первом этапе был проведен комплексный анализ данных системы липопероксидации-

антиоксидантной защиты в крови и эякуляте у практически здоровых мужчин с доказанной фертильностью разных этнических групп. Сравнительный анализ содержания продуктов ПОЛ в крови обследуемых мужчин показал, что у европеоидов имели место повышенные уровни субстратов с Дв.св. и ТБК-активных продуктов относительно показателей монголоидов. В системе антиоксидантной защиты в крови у европеоидов были установлены: повышение общей АОА, α -токоферола, ретинола и концентрации GSH на фоне снижения активности СОД в сравнении с монголоидами. Сопряженное возрастание активности основных антиоксидантов во многом определяет результат адаптивных преобразований метаболизма в ответ на различные факторы внешней среды, в развитии которых задействованы активные формы кислорода (Меньщикова Е.Б., 2006; Колесникова Л.И., 2012; Галимова Э.Ф., 2015). Повышенный уровень общей АОА и сниженная активность СОД в пределах референтных значений свидетельствуют о том, что в группе мужчин-европеоидов антиоксидантная защита реализуется уже на первых этапах блокирования пероксидации в ответ на активацию процессов перекисного окисления липидов, характеризующуюся повышением всех продуктов липопероксидации. Изменение процессов липопероксидации у представителей разных этнических групп рассматривается, как один из факторов адаптации к внешним условиям. Так, у девушек тофаларок и евенков более высокие концентрации жирорастворимых витаминов, как факторов антиоксидантного и прогормонального действия обеспечивают адекватные изменения в организме в период гормональной перестройки. Более низкие уровни антиоксидантов у представительниц тофаларок и эвенков с возрастом свидетельствует о дисбалансе в системе АОЗ. Согласно данным гормонального статуса, липидного профиля, установленного увеличения активности липопероксидных процессов, группа девушек-буряток является более адаптированной к условиям проживания, чем европеоиды. У женщин

репродуктивного возраста данной этнической группы отмечается увеличение интенсивности липопероксидных процессов на первых этапах при высокой антиоксидантной активности (Даренская М.А., 2014).

Таким образом, для фертильных мужчин европеоидов характерна активация процессов липопероксидации с накоплением первичных и конечных продуктов в сочетании с повышением активности ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты в крови. В данном случае α -токоферол, скорее всего, функционирует как низкомолекулярный антиоксидант, редуцирующий алкил-пероксирадикалы ненасыщенных липидов и позволяет регулировать и интегрировать различные пути метаболизма в зависимости от возникающих физиологических потребностей (Clyne M., 2012; Тюзиков И.А., 2013; Галимова Э.Ф., 2015). Ретинол может выполнять роль, как самостоятельного антиоксиданта, за счет наличия в его молекуле сопряженных двойных связей, обеспечивающего сохранение функциональной стабильности клеточных мембран и блокаду процессов ПОЛ, так и синергиста α -токоферола. Необходимо отметить, что антиоксидантная функция для ретинола не является основной, в связи с тем, что в настоящее время он рассматривается как прогормон, трансформирующийся при окислении в истинный гормон ретиноевую кислоту, которая образует прочные комплексы с цитоплазматическими рецепторами (Кулинский В.И., 2005). Данные комплексы связываются с определенными участками ДНК и стимулируют транскрипцию генов. Белки, которые образуются в результате стимуляции генов под влиянием ретиноевой кислоты, влияют на рост, дифференцировку, регенерацию тканей, а также оказывают влияние на реализацию репродуктивной функции (Кириленко Е.А., 2013). Восстановленный глутатион, благодаря наличию в своем составе цистеина очень быстро переходит из окисленного состояния в восстановленное. Основной его эффект реализуется посредством участия в работе антиоксидантных ферментов. Являясь для них субстратом, GSH

выступает донором атомов водорода для перекисей (Hayes J.D., 2005; Кулинский В.И., 2009, 2010; Zhang H., 2012). Более высокие концентрации антиоксидантов у мужчин европеоидов свидетельствует о наличии компенсаторных механизмов, направленных на снижение прооксидантов.

Анализ содержания продуктов липопероксидации в эякуляте фертильных мужчин выявил у европеоидов сниженные уровни субстратов с Дв.св. и продуктов ПОЛ (ДК и КДиСТ) на фоне разнонаправленного функционирования ферментов глутатиондисульфидной системы: снижения глутатион-S-трансферазы, повышения глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы относительно аналогичных показателей в эякуляте монголоидов. Антиоксидантная система является важным фактором, характеризующим адаптивные возможности организма и характеризует суммарную активность ферментативных и неферментативных ингибиторов свободнорадикального окисления. Полученные результаты свидетельствуют о том, что процессы липопероксидации и антиоксидантной защиты в семенной жидкости мужчин имеют свои особенности. Так, снижение первичных и промежуточных продуктов процесса липопероксидации указывает на то, что срабатывают механизмы инактивации образующихся липопероксидов за счет повышения синтеза глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, играющих ключевую роль в процессах обезвреживания эндогенных токсичных метаболитов в клетках и в формировании резистентности организма к различным воздействиям. Определение общей активности ферментов тиолдисульфидной системы приобретает в настоящее время большую диагностическую значимость, так как глутатион-S-трансферазной активностью обладают многие белки, локализованные в различных тканях и внутриклеточных компартментах. Особенности течения метаболических процессов являются главным компонентом адаптационно-компенсаторных реакций в организме при воздействии на него природно-климатических условий среды проживания (Еремина Е.Р., 2011; Колесникова

Л.И., 2013; Даренская М.А., 2014). Комплексное исследование состояния про- и антиоксидантного статуса у практически здоровых мужчин репродуктивного возраста расширяет представления об адаптации организма к внешним условиям среды обитания и может стать основой для эффективного мониторинга здоровья человека. Полученные результаты демонстрируют определенные особенности в системе — ПОЛ-АОЗ у мужчин европеоидов и монголоидов в крови и эякуляте. Интенсивное взаимодействие и баланс между про- и антиоксидантами свойственны для мужчин как европеоидов, так и монголоидов, однако, у европеоидов более выражены изменения и взаимодействия продуктов ПОЛ и антиоксидантов в крови, а для монголоидов аналогичные изменения более интенсивны в эякуляте. Процессы перекисного окисления и антиоксидантной защиты, имея универсальный характер, влияют на адаптационно-метаболический потенциал. Полученные результаты свидетельствуют о гармонии всех функций организма у фертильных мужчин разных этнических групп, которая является обязательным условием, обеспечивающим эффективную общую приспособительную активность.

На II этапе была произведена оценка биохимических параметров у пациентов европеоидов и монголоидов с бесплодием в сравнении с контрольными группами, которые составили фертильные мужчины соответствующего возраста.

У европеоидов с бесплодием по сравнению с фертильными донорами в сыворотке крови выявлено снижение содержания субстратов с Дв.св. и первичных продуктов ПОЛ - ДК. Система АОЗ крови характеризуется угнетением неферментативного и ферментативного звеньев АОЗ, на что указывает снижение жирорастворимых антиоксидантов - ретинола и α -токоферола, активности СОД и ферментов глутатион-дисульфидной системы - GSH, GPO и GR. В эякуляте мужчин-европеоидов с бесплодием было установлено повышение всех продуктов липопероксидации - Дв.Св., ДК, КД

и СТ и ТБК-АП, на фоне повышения общей АОА на и GST при одновременном снижении α -токоферола, GPO и GR.

Активация первичных продуктов ПОЛ - ДК происходит на стадии образования свободных радикалов и увеличение их количества свидетельствует об ускорении их возникновения (Колесникова Л.И, 2011). В норме ДК участвуют в регулировании проницаемости мембран, скорости роста организмов и пролиферации клеток. При развитии патологии возможно накопление перекисей, что чревато серьезными нарушениями биомембран (Владимиров Ю.А., 1972, 2000). Однако, изменения нормальной интенсивности ПОЛ, как в сторону активации, так и торможения могут быть спровоцированы патологическими изменениями в клетках (Даренская М.А., 2014). Одним из основных факторов, характеризующих адаптивные возможности организма является антиоксидантная система крови. Снижение α -токоферола у европеоидов с бесплодием происходит за счет его активного участия в метаболических реакциях. Являясь структурным антиоксидантом, α -токоферол влияет на различные звенья репродуктивной системы, снижает потребность в глутатионпероксидазе, играет роль как антирадикального, так и структурного стабилизирующего фактора (Wen J.C., 2006; Vignini A., 2008; Катикова О.Ю., 2009; Колесникова Л.И., 2011). Кроме того, он участвует в превращении β -каротина в ретинол, который, в свою очередь, влияет на пролиферацию и дифференцировку клеток. Ретинол принимает участие в синтезе кортикостероидных и половых гормонов (Горелов Ф.А., 2009). Снижение концентрации ретинола можно объяснить не только более низким антиоксидантным статусом плазмы крови мужчин с бесплодием, но и тем обстоятельством, что ретинол при своем окислении превращается в ретиноевую кислоту, которая рассматривается как липофильный гормон и взаимодействует в ядре клеток-мишеней подобно стероидным гормонам (Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2005). Образовавшийся комплекс связывается с определенными участками ДНК и стимулирует транскрипцию

генов. Белки, образующиеся в результате стимуляции генов под влиянием ретиноевой кислоты, влияют на рост, дифференцировку и регенерацию тканей, и могут оказывать влияние на реализацию репродуктивной функции (Ross S.A., Mc Caffery P.J., Drager U.C., De Luca L.M., 2000; Babaei H., 2005). СОД играет ключевую роль, обеспечивая первичное антиокислительное звено, благодаря способности регулировать уровень супероксида, который является основным прооксидантом клетки. У мужчин европеоидов с бесплодием активности СОД недостаточно для инактивации активных форм кислорода в месте их образования, что может привести к диффузии в среде макромолекул ткани. Восстановленный глутатион, благодаря наличию в своем составе цистеина очень быстро переходит из окисленного состояния в восстановленное. Основной его эффект реализуется посредством участия в работе антиоксидантных ферментов. Являясь для них субстратом, GSH выступает донором атомов водорода для перекисей (Галимова Э.Ф., 2013). Снижение концентрации GSH в крови у европеоидов с бесплодием во многом обусловлено расходом тиола для обратимого связывания с SH-группами белков, которые в прооксидантной ситуации подвергаются окислению в первую очередь.

Повышенные уровни продуктов липопероксидации указывают на наличие окислительного стресса в эякуляте европеоидов и вызывают как повреждение мембранных структур, так и наследственного материала. Развитие окислительного стресса сопровождается снижением концентрации α -токоферола, нивелирующего действие свободных радикалов, в том числе стабилизации биомембран и создает условия для повышения окислительной деструкции белков, липидов. Восстановленная форма глутатиона, участвуя в нейтрализации оксидантов и в процессах транспорта веществ через мембраны, оказывает антитоксический эффект, поэтому установленное снижение его концентрации в эякуляте у европеоидов, без сомнения, является негативным фактором. Снижение активности GR свидетельствует о

торможении основной функции фермента – восстановления GSSG в GSH. Уменьшение концентрации восстановленной формы трипептида неблагоприятно сказывается не только на системе АОЗ, но и на многочисленных других функциях GSH, в частности, он поддерживает в восстановленном состоянии эндогенные антиоксиданты, регулирует цикл оксида азота, участвует в биосинтезе и репарации ДНК, синтезе белков и простагландинов, является ключевым фактором так называемого λ -глутамильного цикла транспорта аминокислот в клетки и др. (Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2009).

Процессы ПОЛ в крови у мужчин-монголоидов с бесплодием характеризуются снижением первичных продуктов липопероксидации ДК и повышением ТБК-АП в сравнении с фертильными мужчинами. В эякуляте у мужчин-монголоидов с бесплодием по сравнению с фертильными донорами выявлено повышение промежуточного продукта КД и СТ. Увеличение продуктов липопероксидации может привести к перераспределению липидного и белкового компонентов в мембранах сперматозоидов и, как следствие, к изменению их структуры. Рост ТБК-АП указывает на быстрое вовлечение процессов ПОЛ в патогенетические механизмы развивающихся структурно – функциональных нарушений в клетках органов и тканей и свидетельствует не только об интенсивном метаболизме первичных продуктов ПОЛ, но, и вероятно о замедленном выведении этих токсичных веществ из организма (Бурлакова Е.Б., 1987). В системе антиоксидантной защиты у мужчин монголоидов с бесплодием в крови установлено повышение уровня общей АОА и концентрации ретинола при снижении активности СОД, уровня GSH, GPO и GR. Результаты исследования системы АОЗ в эякуляте у монголоидов с бесплодием показали повышение общей АОА при снижении концентрации α -токоферола, активности GSH и GR.

Особенности процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у инфертильных мужчин-монголоидов

свидетельствуют о специфичности метаболических реакций исследуемых субстратов (крови и эякулята) и проявлении компенсаторных возможностей организма с одной стороны. С другой стороны, установленное снижение мощности ферментативного звена антиоксидантной защиты, в частности тиолдисульфидной системы, которая может не справиться с процессами окислительной модификации липидов, тем самым способствуя усилению процессов липопероксидации, свидетельствует о развитии оксидативного стресса как в крови, так и в эякуляте монголоидов с бесплодием.

Таким образом, установлено, что немаловажная роль в патогенезе мужского бесплодия принадлежит активации процессов свободнорадикального окисления: дисбалансу между прооксидантами и антиокислителями, приводящему к избытку свободных радикалов и накоплению высокотоксичных продуктов окислительного стресса в крови и эякуляте у мужчин. Полученные результаты свидетельствуют о неблагоприятном про- и антиоксидантном статусе мужчин с бесплодием, как европеоидов, так и монголоидов. Однако обнаруженные различия свидетельствуют о разной степени активности метаболических процессов в крови и эякуляте у инфертильных мужчин разных этнических групп.

В ряду причин нарушения мужской фертильности немаловажная роль отводится внешним факторам. Эндогенные и экзогенные метаболиты и некоторые ксенобиотики, повреждая гистогематические барьеры, оказывают токсическое действие на клетки, клеточные структуры, в том числе на ядерную и митохондриальную ДНК. Действию повреждающих факторов противостоит система биотрансформации ксенобиотиков, включающая две фазы. В ходе первой фазы ксенобиотики переходят в более полярные и лучше растворимые в воде (гидрофильные) соединения. В ходе второй фазы (конъюгация) ксенобиотики и/или их метаболиты образуют полярные, хорошо растворимые в воде конъюгаты, легко выводимые почками или с желчью. Во второй фазе детоксикации участвует ряд метаболических систем,

в том числе глутатионовая система. Конъюгации с глутатионом подвергаются ксенобиотики с различной химической структурой: эпоксины, ареноксины, гидроксилламины, а также некоторые лекарственные средства (этакриновая кислота, ацетаминофен и др.). Данные процессы катализируют ферменты глутатион-S-трансферазы. Указанные ферменты играют ключевую роль в обеспечении устойчивости клеток к перекисному окислению липидов, свободным радикалам, алкилированию белков и предотвращении поломок ДНК (Sheweita S., 2005; Быкова М.Л., 2008; Tremellen K., 2008). Активность ферментов глутатион-S-трансфераз у различных индивидуумов варьирует, по данным различных авторов до 6 раз (Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2000; Donnelly E.T., 2000; Eskiosak S., 2005; Ishikawa T., 2007). Зависимость активности данных ферментов от пола отсутствует, однако существует чёткая корреляция активности глутатион-S-трансфераз у детей и их родителей, что указывает на детерминирующую роль генетических факторов (Кукес В.Г. и др., 2009). Межиндивидуальные различия активности GST определяются полиморфизмом генов семейства глутатион-S-трансфераз, кодирующих ферменты глутатионовой системы (GSTT1, GSTM1 и GSTP1). Роль генов системы детоксикации в инициации и патогенезе некоторых распространенных болезней, в том числе и репродуктивной системы, изучается уже в течение ряда лет (Иващенко Т.Э., Швед Н.Ю., Беспалова О.Н. 2007; Хамадянов У.Р., Викторова Т.В. 2005; Хрунин А.В. 2008; Фетисова И.Н. 2006; Habdous M., Siest G., Herbeth B. 2008; Roes E.M. 2008 и др.). Известно, что степень экспрессии различных изоферментов ферментов системы биотрансформации в разных органах и системах неодинакова. К сожалению данные о функционировании глутатионовой системы сперматозоидов, как органа-мишени единичны и указывают на значимость данной системы в реализации таких патологических состояний как патоспермия (астенозооспермия, олигозооспермия, тератозооспермия), секреторные и экскреторно-токсические виды бесплодия (Воробец Д.З., 2005;

Быкова М.Л., 2008). В этой связи изучение индивидуальных особенностей чувствительности сперматозоидов к действию эндо- и экзогенных токсикантов с учетом носительства полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в настоящее время является одним из наиболее важных направлений в понимании токсикогенетических молекулярных механизмов развития нарушений репродуктивной функции у мужчин.

На III этапе проведено исследование ассоциаций полиморфизмов генов биотрансформации ксенобиотиков с продуктами липопероксидации и компонентами антиоксидантной защиты, включающей ферментативное и неферментативное звено в сыворотке крови и эякуляте.

Ферменты системы детоксикации ксенобиотиков участвуют в метаболических реакциях, направленных на снижение активности чужеродных для организма веществ, делеционный полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз может вносить вклад в формирование репродуктивных нарушений у мужчин. У мужчин-европеоидов с бесплодием, носителей гетерозиготного полиморфизма *GSTP1(Ile105Val)* установлены ассоциации исследуемого гена с повышением активности GSH и снижением GR в сыворотке крови и снижением активности СОД в эякуляте, в отличие от фертильных мужчин, носителей гетерозиготного полиморфизма *GSTP1(Ile105Val)*, у которых установлены ассоциации с повышением общей АОА сыворотки крови и со снижением активности GPO в эякуляте). У европеоидов с бесплодием установлены ассоциации нефункционального полиморфизма гена *GSTT1* с повышением ТБК-АП, GPO, GR, снижением ретинола и GSH в сыворотке крови и снижением GST в эякуляте, в отличие от фертильных мужчин, у которых выявлены ассоциации полиморфизма гена *GSTT1* со снижением субстратов с Дв.Св., GST, повышением общей АОА в сыворотке крови и повышением ТБК-АП в эякуляте. У мужчин-европеоидов с бесплодием установлены ассоциации

нефункционального полиморфизма гена *GSTM1* с повышением ТБК-АП на и снижением GSH в сыворотке крови, в сравнении с фертильными мужчинами, у которых выявлены ассоциации полиморфизма гена с повышением общей АОА и снижением активности GST в сыворотке крови. В результате исследования показателей системы ПОЛ-АОЗ установлено статистически значимое снижение активности глутатион-S-трансферазы в сыворотке крови и в эякуляте у фертильных мужчин - носителей нефункционального генотипа *GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0)* с увеличением общей АОА в сыворотке крови и эякуляте в сравнении с аналогичными показателями у носителей функциональных генотипов *GSTT1(1/1)/GSTM1(1/1)*. У мужчин-европеоидов с бесплодием - носителей нефункциональных генотипов *GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0)* снижена активность глутатион-S-трансферазы в крови и эякуляте, равно как и в группе фертильных мужчин. Вместе с тем, у инфертильных мужчин – носителей нефункциональных генотипов зарегистрировано снижение концентрации низкомолекулярного клеточного антиоксиданта - восстановленного глутатиона, с повышением концентрации вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ТБК-АП) и активности глутатионпероксидазы. Полагаем, что повышение активности глутатионпероксидазы в крови европеоидов - носителей нефункциональных генотипов *GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0)* носит компенсаторный характер.

Повышенный уровень общей АОА, характеризующий суммарную активность ферментативных и неферментативных ингибиторов свободно-радикального окисления, является надежной защитой мембран клеток, в том числе сперматозоидов. Известно, что мембрана сперматозоидов богата ненасыщенными жирными кислотами и потому особенно чувствительна к пероксидным повреждениям, которые проявляются в нарушениях мембранной структуры и в потере двигательной активности сперматозоидов (Божедомов В.А., 2009, 2011; Николаев А.А., 2015; Zhang W.D., 2014;

Ломтева С.В., 2015). Повышенный уровень липопероксидного окисления при наличии кислородных радикалов является одной из основных причин уменьшения оплодотворительной способности сперматозоидов (Aitken R., 2010; Shamsi M., 2010; Agarwal A., 2014; Brody S., 2014). В тоже время, кислородные радикалы участвуют в гиперактивации сперматозоидов и их присутствие необходимо для физиологического процесса капацитации (Aitken R., 2010). Для баланса между положительным и отрицательным влиянием свободных радикалов сперматозоиды синтезируют ферменты антиоксидантной защиты: каталазу, глутатионпероксидазу, супероксиддисмутазу (Быкова М.В., 2008; Кошмелев А.А., 2012). То есть, полученные данные свидетельствуют о наличии и функционировании иных звеньев антиоксидантной системы, активирующихся на фоне генетически детерминированного снижения активности глутатион-S-трансферазы. У мужчин-монголоидов с бесплодием, носителей гетерозиготного полиморфизма *GSTP1(Ala114Val)* установлены ассоциации исследуемого гена с повышением концентрации ТБК-АП и снижением α -токоферола в сыворотке крови, субстратов с Дв.Св., ДК, GPO в эякуляте, в отличие от фертильных мужчин, носителей гетерозиготного полиморфизма *GSTP1(Ala114Val)*, у которых установлены ассоциации с повышением субстратов с Дв.Св. и GSH в эякуляте. У мужчин-монголоидов с бесплодием установлены ассоциации нефункционального полиморфизма гена *GSTT1* с повышением GSH в сыворотке крови, снижением общей АОА и GST, в отличие от фертильных мужчин, у которых выявлены ассоциации нефункционального полиморфизма гена *GSTT1* со снижением субстратов с Дв.Св. в сыворотке крови и снижением GSSG на 15% в эякуляте. В результате исследования показателей системы ПОЛ-АОЗ установлено статистически значимое повышение в сыворотке крови α -токоферола, глутатионпероксидазы и снижение глутатион-S-трансферазы, а также снижение α -токоферола в эякуляте у фертильных мужчин-монголоидов,

носителей нефункционального генотипа *GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0)* в сравнении с аналогичными показателями у носителей функциональных генотипов *GSTT1(1/1)/GSTM1(1/1)*. У мужчин-монголоидов с бесплодием - носителей нефункциональных генотипов *GSTT1(0/0)/GSTM1(0/0)* установлено в сыворотке крови повышение ТБК-АП, GPO и снижение α -токоферола, в эякуляте выявлено снижение α -токоферола, окисленного глутатиона и глутатион-S-трансферазы. Вместе с тем, у инфертильных мужчин – носителей нефункциональных генотипов зарегистрировано снижение концентрации низкомолекулярного клеточного антиоксиданта - восстановленного глутатиона, с повышением концентрации вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ТБК-АП) и активности глутатионпероксидазы. Генетически детерминированный дисбаланс в системе глутатионзависимой антиоксидантной защиты определяет активацию перекисного окисления липидов с повышением концентрации конечных метаболитов – ТБК-АП и способствует значительному ослаблению метаболической и детоксицирующей функций организма. В результате значительно повышается восприимчивость клеток к повреждающим воздействиям ксенобиотиков, негативно влияющих на любое изменение внешних и внутренних констант процесса формирования половых клеток.

Таким образом, генетические факторы определяют изменение оксидантно-антиоксидантного баланса, как на системном, так и на локальном уровне, приводя к нарушениям функций мужской репродуктивной системы и, как следствие, к снижению фертильности. С целью дополнительной оценки риска развития нарушений репродуктивной системы у мужчин рекомендуется наряду с определением ферментов тиолдисульфидной системы проведение генотипирование полиморфных вариантов *GSTT1* и *GSTM1*, как маркеров риска нарушения фертильной функции у мужчин.

Принимая во внимание данные многочисленных исследований о роли и значении генетических факторов и влиянии окружающей среды на развитие

различных заболеваний нами проведено исследование полиморфизмов генов семейства глутатион-S-трансфераз *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1*, контролирующих синтез ферментов второй фазы детоксикации, у фертильных и инфертильных мужчин разной этнической принадлежности. Исследуемые гены играют ключевую роль в предотвращении поломок ДНК, а также в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению липидов, алкилированию белков и действию свободных радикалов. Под этим понятием полиморфизм подразумевают наличие нескольких вариантов одного гена, которые в отличие от мутаций широко распространены в популяции, с частотой более 1% (Спицын В.А., 2008). Полиморфные варианты глутатион-S-трансфераз могут приводить к синтезу ферментов с измененной активностью (Holley S.L., 2007). Наличие изоформ ферментов эволюционно связано с адаптацией человека к различным климатическим, экологическим и другим факторам (Gilliland F.D., 2004;).

В зависимости от особенностей генома различные индивидуумы могут обладать устойчивостью или повышенной чувствительностью к действию повреждающих факторов (Тавокина Л.В., 2014). Наличие в организме человека функционально ослабленных вариантов ферментов повышает восприимчивость организма к вредным воздействиям и, как следствие, к увеличению риска развития некоторых заболеваний (Фетисова И.Н., 2006; Дюжев Ж.А., 2007; Ступко Е.Е., 2011, Гончарова Н.Н., 2012; Полтанова А.А., 2013; Гордеева Л.А., 2015). Известно, что клинические проявления мультифакториальных заболеваний имеют отличия у представителей разных этнических групп (Шипхинеева Т.И., 2005; Воевода И.И. 2006; Дашиев Б.Г., 2010; Лабыгина А.В., 2011). Это связано с различной частотой распространения аллелей и генотипов полиморфных генов, ассоциированных с риском возникновения мультифакториальных заболеваний, в различных популяциях человека. Частота мутантных аллелей гена *GSTP1* в российской популяции составляет около 14% (Ступко Е.Е., 2011). По результатам

генотипирования *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* в обследуемых выборках фертильных и инфертильных мужчин разной этнической принадлежности идентифицированы носители функциональных и нефункциональных генотипов. Наличие нефункционального генотипа хотя бы по одному из этих генов (*GSTT1* и *GSTM1*) связывают с увеличением риска развития различных заболеваний (Safarinejad M.R., 2012). Распространенность генотипов *GSTM1(rs147565)*, *GSTT1(rs71748309)* и *GSTP1* изучается в разных популяциях мира. Частота встречаемости делеционных вариантов генов *GSTT1* и *GSTM1* в разных популяциях человека составляет 20-40% и 50-70% соответственно. При сравнении частот встречаемости полиморфизмов *GSTP1* между группой европеоидов и другими популяциями мира, выявлены статистически значимые различия с якутами ($\chi^2=34,729$; $p<0,0001$), с французами ($\chi^2=5,461$; $p=0,02$), с итальянцами ($\chi^2=6,735$; $p=0,003$), палестинцами ($\chi^2=10,709$; $p=0,001$) и популяцией Bedouine ($\chi^2=21,241$; $p<0,0001$). Сравнение частоты встречаемости полиморфизмов *GSTP1* между монголоидами и другими популяциями мира, выявило статистически значимые различия с якутами ($\chi^2=7,634$; $p=0,005$) и с популяцией Ewe ($\chi^2=5,163$; $p=0,001$). При сравнении частот встречаемости полиморфизмов генов между группой европеоидов и другими популяциями мира выявлены статистически значимые различия с корейцами ($\chi^2=24,618$; $p<0,0001$) по гену *GSTT1* и с европеоидами США ($\chi^2=5,162$; $p=0,02$) по гену *GSTM1*. Монголоиды статистически значимо отличались от корейцев по частоте встречаемости полиморфизма гена *GSTT1* ($\chi^2=15,407$; $p<0,0001$).

При анализе частот встречаемости полиморфизма *Ile105Val* гена *GSTP1* у мужчин-европеоидов с бесплодием и фертильных мужчин установлено, что европеоиды контрольной группы с доказанной фертильностью имеют гомозиготный генотип *Ile105Ile* в 54% случаев, в то время как у мужчин с бесплодием данный генотип наблюдается в 67% случаев. Гетерозиготный генотип *Ile105Val* в группе фертильных пациентов встречается чаще, чем у

мужчин с бесплодием (33% и 28% соответственно). В то же время фертильные пациенты являются носителями мутантного генотипа *Val105Val* (14%) в 2,8 чаще, чем мужчины с бесплодием (5%). Вероятно наличие данного генотипа не ассоциировано с повышенным риском развития репродуктивных нарушений у мужчин.

При сравнении распределений частоты генотипов полиморфизма *Ala114Val* гена *GSTP1* у европеоидов с диагнозом бесплодие и фертильных пациентов установлено носительство гетерозиготного генотипа в группе мужчин с бесплодием в 21,7% случаев, в группе фертильных мужчин в 13% случаев. Генотип *Val114Val* был обнаружен у 2 пациентов с бесплодием и у 1 фертильного мужчины. Доля нефункционального ("нулевого") генотипа *GSTM1* в группе мужчин с бесплодием статистически значимо выше, чем у фертильных мужчин (50% и 37% соответственно, $p < 0,05$). Носителями функциональных аллелей в группе мужчин с бесплодием оказались 50%, а в группе фертильных мужчин - 63% ($p < 0,05$). Количество делетированных аллелей гена *GSTT1* в группе европеоидов с бесплодием оказалось в два раза выше, чем у фертильных мужчин (28% и 13% соответственно, $\chi^2 = 6,987$; $p = 0,008$). Носителями функциональных аллелей установлены 72% пациентов с бесплодием и 87% фертильных мужчин. Полная делеция по двум генам *GSTM1* и *GSTT1* была выявлена в 19% случаев у мужчин с бесплодием, и в 6% - у фертильных мужчин.

Носительство полиморфных вариантов генов *GSTT1* и *GSTM1* является одним из факторов, влияющим на частоту хромосомных aberrаций при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды (воздействие пестицидов, табачного дыма, ароматических углеводородов и др.), при этом "нулевой" генотип *GSTM1* обуславливает увеличение частоты aberrаций хроматидного типа, а полная делеция по обоим генам *GSTT1* и *GSTM1*, ассоциируется с повышением частоты aberrаций хромосомного типа. Это позволяет говорить о том, что для носителей делеции гена *GSTM1*,

повлекшей за собой утрату активности соответствующего фермента, существует вероятность дисбаланса процессов детоксикации экзогенных и эндогенных веществ, что повышает для них риск развития заболевания.

Частоты встречаемости полиморфизмов *Ile105Val* гена *GSTP1* и нефункционального полиморфизма гена *GSTM1* у монголоидов с бесплодием и фертильных мужчин не отличались. Мужчины контрольной группы имеют гомозиготный генотип *Ile105Ile* в 64% случаев, в то время как у мужчин с бесплодием данный генотип наблюдается в 61% случаев. Гетерозиготный генотип *Ile105Val* в группе фертильных пациентов встречается реже, чем у мужчин с бесплодием (32% и 36% соответственно). Наличие генотипа *Val105Val* выявлено у 2 фертильных мужчин монголоидов и у 4 мужчин с бесплодием соответствующей этнической принадлежности. Доля нефункционального ("нулевого") генотипа *GSTM1* в группе мужчин с бесплодием составила 50%, а у фертильных мужчин 45% ($p < 0,05$). Носителями функциональных аллелей в группе мужчин с бесплодием оказались 50%, а в группе фертильных мужчин - 55% ($p < 0,05$). Можно предположить, что у монголоидов данные полиморфизмы не ассоциированы с бесплодием.

При сравнении распределений частот генотипов полиморфизма *Ala114Val* гена *GSTP1* у мужчин-монголоидов с диагнозом бесплодие и фертильных пациентов были выявлены статистически значимые различия между группами. Носителями гомозиготного полиморфизма установлены 83% фертильных мужчин и 94% пациентов с бесплодием. Гетерозиготные генотипы встречаются в группе мужчин с бесплодием в 6% случаев, в группе фертильных мужчин в 17% случаев. Количество нефункциональных аллелей гена *GSTM1* в группе мужчин-монголоидов с бесплодием оказалось статистически значимо в 1,8 раза выше, чем у фертильных мужчин (35% и 19% соответственно). Носителями функциональных аллелей установлены 65% пациентов с бесплодием и 81% фертильных мужчин.

Результаты биоинформатического мультифакторного анализа MDR позволили установить ген-генные взаимодействия полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков, как маркеров риска развития репродуктивных нарушений у мужчин разных этнических групп. Индивидуальным маркером развития репродуктивных нарушений для европеоидов является носительство комбинаций полиморфизмов *GSTT1(0/0)+GSTM1(0/0)* и *GSTP(105Val)+GSTP1(114Val)*. Для монголоидов такими маркерами установлены комбинации полиморфизмов *GSTP1(114Val)+GSTM1(0/0)* и *GSTP(105Val)+GSTT1(0/0)*. Исследование синтеза ферментов, находящихся под контролем установленных полиморфизмов показало, что для европеоидов, носителей комбинации полиморфизмов *GSTT1(0/0)+GSTM1(0/0)* индивидуальным биохимическим признаком развития бесплодия является снижение концентрации восстановленного глутатиона и активности глутатион-S-трансферазы в крови. Универсальным процессом у мужчин с бесплодием, носителей комбинации полиморфизмов *GSTT1(0/0)+GSTM1(0/0)* независимо от этнической принадлежности, установлено снижение активности глутатион-S-трансферазы в эякуляте и повышение глутатионпероксидазы в крови. Глутатион-S-трансфераза является важнейшим полифункциональным белком эякулята, поскольку не только осуществляет защиту от ксенобиотиков и их метаболитов, но и, локализуясь на поверхности сперматозоидов, играет роль триггера, запускающего их взаимодействие с лигандами *zonapillucida* на этапе инициации акросомальной реакции. Поэтому определение GST в эякуляте может быть использовано для определения оплодотворяющей способности сперматозоидов у мужчин разных этнических групп. Индивидуальными биохимическими маркерами для европеоидов, носителей комбинации полиморфизмов *GSTP(105Val)+GSTP1(114Val)* выявлены снижение концентрации восстановленного глутатиона в крови и угнетение активности глутатионпероксидазы в крови и эякуляте. Снижение активности

важнейшего компонента антиокислительной системы - GSH может быть следствием повреждающего действия активных форм кислорода, с инактивацией которого не справляется глутатионпероксидаза.

Для монголоидов, носителей комбинации полиморфизмов *GSTP1(114Val)+GSTM1(0/0)* биохимическими маркерами установлены снижение активности GPO в крови и GST в эякуляте; для носителей комбинации полиморфизмов *GSTP(105Val)+GSTT1(0/0)*, маркерами установлены снижение активации восстановительного потенциала глутатиондисульфидной системы в крови и эякуляте, и угнетение активности GSH, GPO и GST в эякуляте.

В заключение, резюмируя полученные результаты, предлагается следующая концептуальная схема патогенетической последовательности формирования неспецифических нарушений при бесплодии у мужчин различных этнических групп (Рисунок 36).

В группах европеоидов и монголоидов нами проведен сравнительный анализ частот генотипов генов второй фазы биотрансформации *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*. Установлена большая частота встречаемости нефункциональных генотипов у европеоидов - *GSTP1(Ile105Val)*, *GSTT1(0/0)*, *GSTM1(0/0)*; у монголоидов – *GSTP1(Ile114Val)*, *GSTT1(0/0)*. Далее выявлены ассоциации нефункциональных полиморфизмов с компонентами перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и глутатиондисульфидной системы – у европеоидов – *GSTT1(0/0)* со снижением ТБК, ретинола и повышением глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в крови и снижением глутатионтрансферазы в эякуляте; *GSTM1(0/0)* с повышением ТБК и снижением восстановленного глутатиона в крови; *GSTP1(Ile105Val)* с повышением глутатионредуктазы и снижением токоферола в крови и снижением СОД в эякуляте. В свою очередь, у монголоидов выявлены ассоциации нефункционального полиморфизма *GSTT1(0/0)* с повышением восстановленного глутатиона в крови, снижением

общей АОА и глутатионтрансферазы в эякуляте; *GSTP1(Ala114Val)* с повышением ТБК-АП, снижением токоферола в крови и повышением ДвСв, ДК и снижением глутатионтрансферазы в эякуляте. Следующим этапом работы проведен анализ ген-генных взаимодействий по результатам которого выявлено для европеоидов с бесплодием носительство комбинаций нефункциональных полиморфизмов *GSTT1(0/0)+GSTM1(0/0)* и *GSTP1(Ile105Val)+GSTP1(Ala114Val)*, для монголоидов – *GSTT1(0/0)+GSTP1(Ile105Val)* и *GSTM1(0/0)+GSTP114*. Носительство данных сочетаний полиморфизмов определили снижение ферментов глутатиондисульфидной системы, у европеоидов – снижение глутатионтрансферазы в эякуляте и снижение глутатионпероксидазы в эякуляте, а у монголоидов – снижение глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы; и снижение восстановленного глутатиона, глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы. Нами установлены универсальные критерии формирования оксидативного стресса у европеоидов и монголоидов – снижение активности глутатионтрансферазы и этнодифференцированные критерии, характерные только для европеоидов или монголоидов.

Таким образом, генетически детерминированные особенности функционирования системы биотрансформации ксенобиотиков делают уникальным каждого индивида в отношении его адаптационных возможностей - устойчивости или чувствительности к повреждающим экзо- и эндогенным факторам. Идентификация носительства полиморфных вариантов генов биотрансформации, а также определение ферментов тиолдисульфидной системы может быть рекомендовано для дополнительной оценки риска развития нарушений репродуктивных функций у мужчин.

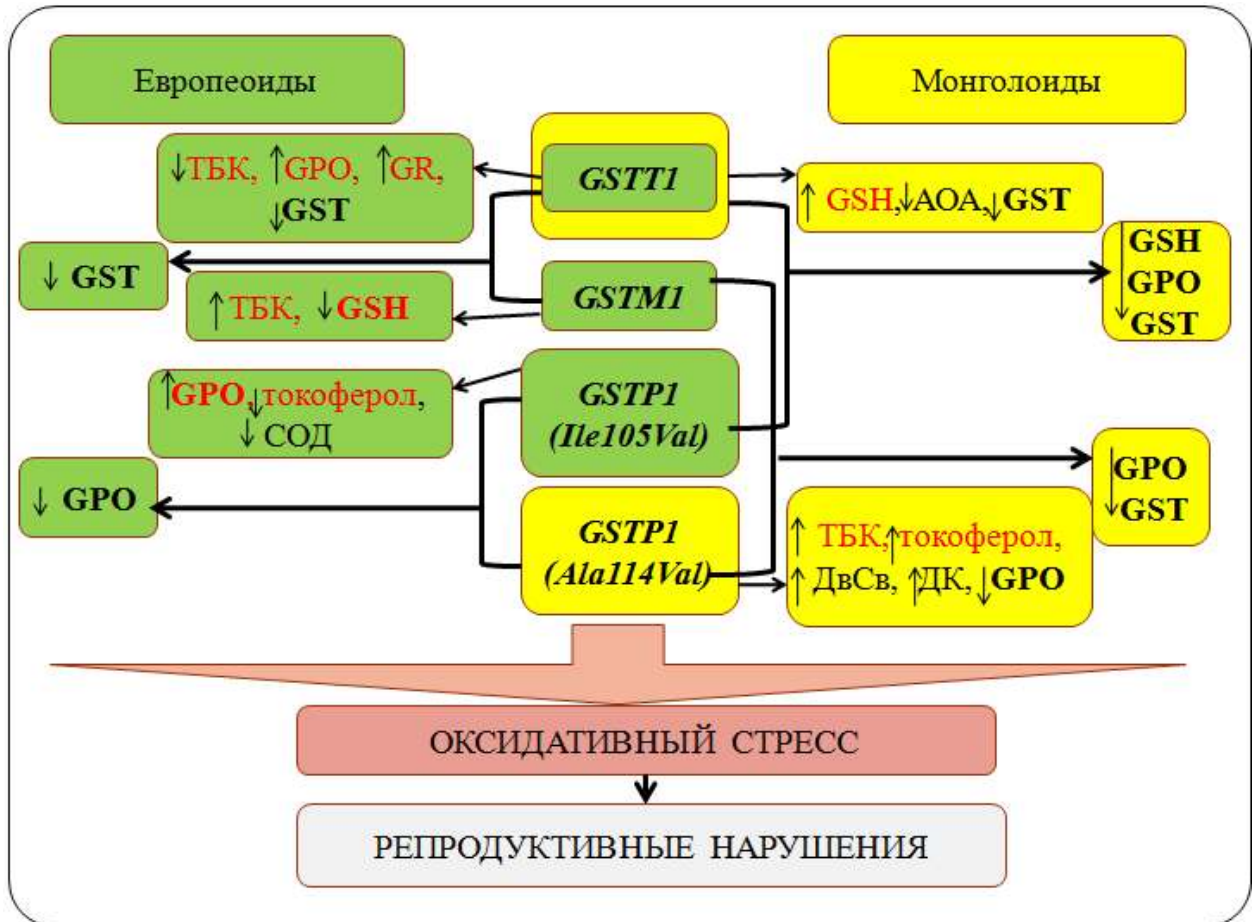


Рисунок 36 - Концептуальная схема изменений компонентов системы глутатиона, ассоциированных с полиморфизмами генов биотрансформации при окислительном стрессе у мужчин европеоидов и монголоидов с бесплодием.

Выводы.

1. У фертильных мужчин монголоидов относительно европеоидов выявлены следующие изменения метаболических параметров:

- в сыворотке крови: сниженные уровни субстратов с Дв.Св. на 17,5%, ТБК-активных продуктов на 33,9%, общей АОА на 30%, α -токоферола на 22%, ретинола на 29%, GSH, повышенная активность СОД;

- в эякуляте: повышенные уровни субстратов с Дв.св. на 21%, ДК на 23%, КДиСТ на 26%, глутатион-S-трансферазы на 40%, снижение глутатионпероксидазы на 25% и глутатионредуктазы на 41%.

2. У европеоидов при бесплодии в сыворотке крови установлено снижение, как продуктов липопероксидации, так и компонентов антиоксидантной защиты (субстратов с Дв.св. на 24%, ДК на 29%, ретинола на 27%, α -токоферола на 25%, СОД, GSH на 16%, GPO на 68% и GR на 59%). Наличие окислительного стресса установлено в эякуляте европеоидов, характеризующееся повышением субстратов с Дв.Св. на 19%, ДК на 25%, КД и СТ на 36% и ТБК-АП на 16% на фоне снижения α -токоферола и активности ферментов глутатиондисульфидной системы.

3. У монголоидов окислительный стресс выявлен как в сыворотке крови, за счет снижения ДК на 26%, СОД, уровня GSH, GPO на 70%, GR на 31%, повышения ТБК-АП на 36%, уровня общей АОА крови на 13% и концентрации ретинола на 25% в сыворотке крови, так и в эякуляте, за счет повышения КД и СТ на 17%, общей АОА на 18%, снижения α -токоферола на 15%, GSH на 23% и GR на 24%.

4. Снижение количества функциональных взаимосвязей в крови и эякуляте мужчин с бесплодием различных этнических групп характеризует дисбаланс системы "прооксидант-антиоксидант", а выявленные взаимосвязи в эякуляте европеоидов и монголоидов с бесплодием между GST, GPO и GR являются универсальным показателем снижения глутатиондисульфидной

активности при развитии репродуктивных нарушений, независимо от этнической принадлежности пациента.

5. Увеличение величины коэффициента окислительного стресса в два раза ($p \leq 0,05$) в эякуляте европеоидов свидетельствует об интенсификации окислительного стресса в сравнении с монголоидами, в отличие от аналогичной величины в сыворотке крови, не отличающейся у представителей разных этнических групп.

6. Частоты встречаемости отдельных полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков (*GSTP1*, *GSTT1*, *GSTM1*) у мужчин различных этнических групп с бесплодием отличаются:

- у европеоидов за счет статистически достоверного увеличения гетерозигот *GSTP1 (Ile105Val)* ($p=0,024$, $\chi^2=7,487$) и нефункциональных полиморфизмов *GSTT1* ($p=0,008$, $\chi^2=6,987$) и *GSTM1* ($p=0,043$, $\chi^2=4,092$);

- у монголоидов за счет статистически достоверного увеличения гетерозигот *GSTP1(Ala114Val)* ($p=0,041$, $\chi^2=4,159$) и нефункциональных полиморфизмов *GSTT1* ($p=0,049$, $\chi^2=3,879$).

7. Анализ межгенного взаимодействия полиморфных вариантов генов биотрансформации выявил синергичное взаимодействие полиморфизмов *GSTT1(0/0)+GSTM1(0/0)* и *GSTP(Ile105Val)+GSTP(Ala114Val)* у европеоидов; *GSTP(Ala114Val)+GSTM1(0/0)* и *GSTP(Ile105Val)+ GSTT1(0/0)* у монголоидов.

8. Наиболее информативными генетико-метаболическими показателями у европеоидов с бесплодием установлены комбинации полиморфизмов генов *GSTT1(0/0)+GSTM1(0/0)*, ассоциированные со снижением активности GST в крови и эякуляте, GSH в крови и повышением GPO в крови; *GSTP(Ile105Val)+GSTP(Ala114Val)*, ассоциированные с угнетением активности GPO в крови и эякуляте и снижением концентрации GSH.

9. Индивидуальными генетико-биохимическими маркерами репродуктивных нарушений у монголоидов установлены ассоциации

полиморфизмов генов *GSTP1 (Ala114Val)+GSTT1* с угнетением активности GSH, GST и GPO в эякуляте и GSH в крови; *GSTP(Ala114Val)+GSTM1(0/0)* со снижением активности GPO в крови, GST в эякуляте.

10. Общим универсальным процессом у мужчин с бесплодием, носителей комбинации полиморфизмов *GSTT1(0/0)+GSTM1(0/0)*, независимо от этнической принадлежности, установлены снижение активности GST в эякуляте и повышение активности GPO в крови.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОА - антиокислительная активность

АОЗ - антиоксидантная защита

АФК - активные формы кислорода

Дв.св. - двойные связи

ДК - диеновые конъюгаты

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

КД и СТ - кетодиены и сопряженные триены

МДА - малоновый диальдегид

НЖК - ненасыщенные жирные кислоты

ПОЛ - перекисное окисление липидов

СД1 - сахарный диабет 1 типа

СОД - супероксиддисмутаза

СР - свободные радикалы

СРО - свободнорадикальное окисление

РФ - Российская Федерация

ТБК - тиобарбитуровая кислота

ТБК-АП - ТБК-активные продукты перекисного окисления

ЦНС - центральная нервная система

GSH - глутатион восстановленный

GSSG - глутатион окисленный

GPO - глутатионпероксидаза

GR - глутатионредуктаза

GST - глутатион-S-трансфераза

H₂O₂ - перекись водорода

Список литературы.

1. Абубакиров, А.Н. Повреждения ДНК сперматозоидов и мужское бесплодие / А.Н. Абубакиров // Урология.- 2009. - № 3. - С. 86-91.
2. Агаджанян, Н.А. Этнические проблемы адаптационной физиологии / Н.А. Агаджанян // М.: РУДН, 2007.-57 с.
3. Агаджанян, Н.А. Этнос, здоровье и проблемы адаптации / Н.А. Агаджанян, Г.М. Коновалова, Р.Ш. Ожева // Новые технологии. - 2010. - № 3. - С. 93-97.
4. Агасаров, Л.Г. Традиционная медицина в улучшении качества мужского здоровья / Л.Г. Агасаров, Р.А. Гурцкой // Традиционная медицина. – 2009. – №2 (17). – С. 27–31.Алиева, П.Ш.
5. Алиева П.Ш. Показатели репродуктивного здоровья населения республики Дагестан // Журнал акушерства и женских болезней. -2009. -Т. LVIII.- № 4. - С. 16-20.
6. Активность процессов перекисного окисления липидов - антиоксидантной защиты при бесплодии у мужчин репродуктивного возраста / Л.И. Колесникова, О.А. Толпыгина, Н.А. Курашова [и др.] // В книге: Человек и лекарство сборник материалов XIX Российского национального конгресса: тезисы докладов.- 2012.- С. 312-313.
7. Активные формы кислорода и репродуктивная функция мужчин: фундаментальные и клинические аспекты (обзор литературы) / В.А. Божедомов, М.В. Торопцева, И.В. Ушакова [и др.] // Андрология и генитальная хирургия.- 2011.- № 3. -С. 10-16.
8. Актуальные проблемы 21 века: мужское бесплодие, ожирение, дефицит витамина D - есть ли взаимосвязь? / Павлова З.Ш., Калинин С.Ю., Тишова Ю.А. [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки.- 2013.- № 3 (45).- С. 26-32.

9. Актуальные проблемы этноса в медицине / С.Л. Аврусин, В.Г. Часнык, Т.Е. Бурцева [и др.] // Экология человека. - 2010. - № 12. - С. 43-49.
10. Анализ показателей спермограммы у бесплодных мужчин Астраханского региона / Р.А. Садретдинов, А.А. Полунин, Ф.Р. Асфандияров, Л.П. Воронина // Кубанский научный медицинский вестник. -2015.- № 3.- С. 94-97.
11. Анализ сперматогенной функции у мужского населения г. Архангельска / М.А. Клещев, А.В. Осадчук, Н.В. Гуторова [и др.] // Андрология и генитальная хирургия.- 2011.- № 2.- С. 56-60.
12. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 гг. // А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, А.В. Сивков [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология.- 2015.- № 2.- С. 4-13.
13. Андрологические аспекты бездетного брака / В.А. Божедомов, И.М. Рохликов, А.А. Третьяков [и др.] // Медицинский совет.- 2013. -№ 8.- С. 13-17.
14. Андрогенный дефицит у мужчин с избыточной массой тела и ожирением / Л.В. Осадчук, А.В. Попова, О.В. Туманик [и др.] // Проблемы репродукции.- 2012.- № 4.- С. 76-79.
15. Антиспермальные антитела при мужском бесплодии, связь с абдоминальным ожирением / Е.А. Епанчинцева, В.Г. Селятицкая, И.М. Митрофанов [и др.] // Успехи современного естествознания.- 2015.- № 4.- С. 24-27.
16. Бабенко, Л.Г. Этносоциальные особенности заболеваемости ожирением и сахарным диабетом населения Европейского Севера / Л.Г. Бабенко, Е.Р. Бойко // Известия Коми научного центра УрО РАН. - 2010. - № 2. - С. 32-39.

17. Баирова, Т.А. Молекулярно-генетические маркеры и клинико-эпидемиологические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков разных популяций, проживающих в республике Бурятия : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16, 14.00.09 / Баирова Татьяна Ананьевна. - Иркутск, 2009. - 49 с.
18. Баранов, В.С. Генетический паспорт-основа индивидуальной и предиктивной медицины.- Спб.: Н-Л, 2009. - 528с.
19. Баранов, А.А. Сохранение и укрепление здоровья подростков-залог стабильного развития общества и государства (Состояние проблемы) / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, А.Г. Ильин // Вестник РАМН.- 2014.-№5-6.- С. 65-70.
20. Батожаргалова, Б.Ц. Динамика распространенности бронхиальной астмы в сельской местности Забайкальского края среди подростков коренного и пришлого населения Забайкальского края / Б.Ц. Батожаргалова, Ю.Л. Мизерницкий // Дальневосточный медицинский журнал. - 2011. - № 4. - С. 45-48.
21. Беленькая, Л.В. Закономерности изменения функционирования системы нейроэндокринной регуляции и особенности окислительного стресса у больных сахарным диабетом I типа с различным статусом сперматогенеза автореферат дис. канд ... мед. наук / Беленькая Лилия Васильевна.-2010.- 22 с.
22. Беломестнов, С.Р. Преодоление мужского фактора бесплодия: современные морально- этические подходы / С.Р. Беломестнов // Уральский медицинский журнал.- 2010.- № 5. -С. 57-60.
23. Белый, Л.Е. Качество жизни молодых инфертильных мужчин с хроническим бактериальным простатитом / Л.Е. Белый, И.И. Коньшин // Современные проблемы науки и образования.- 2015. -№ 3.- С. 221.

24. Беляева, Е.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз у детей разных этнических групп / Е.В. Беляева, О.А. Первушина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2012. -№ 3-1 (85).- С. 9-11.
25. Беляева, Н.А. Современные аспекты проблемы мужского бесплодия, ассоциированного с мутацией AZF локуса хромосомы Y / Н.А. Беляева, Ж.И. Глинкина, Е.А. Калинина //Акушерство и гинекология.-2012.- №8/2.- С. 21-27.
26. Бесплодный брак у пациентов с сахарным диабетом / И.И. Витязева, С.В. Боголюбов, И.А. Иловайская [и др.] // Сахарный диабет.-2009. -№ 4.- С. 6-9.
27. Бесплодие как аспект качества жизни онкологических больных / А.А. Костин, А.Д. Каприн, А.В. Семин [и др.] // Онкоурология. - 2009. - № 4. -С. 63-67.
28. Бесплодие в республике Бурятия и экологическое состояние окружающей среды / М.П. Ринчиндоржиева, А.В. Борголов, Л.Н. Лебедева [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2005.- № 5.- С. 82-85.
29. Биомониторинг тяжелых металлов в крови и эякуляте мужчин с идиопатическим бесплодием / В.П. Стусь, Н.Ю. Полион, Н.В. Салькова, И.А. Губарь // Урология. -2014. -Т. 18. -№ 1(68). -С. 31-35.
30. Биохимические маркеры оплодотворяющей способности эякулята при острой алкогольной интоксикации / Ш.Н. Галимов, А.А. Мукминов, В.Л. Юлдашев, Н.Ф. Круговых // Наркология.- 2005.-№4(11).-С. 62-64.

31. Богданов, Ю.А. К вопросу о распространенности мужского бесплодия / Ю.А. Богданов, Т.И. Карпунина, Т.В. Зуева // Медицина и образование в Сибири.- 2013.- № 5. -С. 16.
21. Боголюбов, С.В. Эректильная дисфункция у лиц молодого возраста / С.В. Боголюбов, П.М. Рубин // Мужское здоровье и долголетие. – 2008. – С. 25–26.
33. Божедомов, В.А. Андрологические аспекты организации помощи бездетным парам / В.А. Божедомов // Вестник урологии. -2015.- № 1.- С. 24-34.
34. Бурмистрова, Т.А. Метаболический синдром и мужское репродуктивное здоровье / Т.А. Бурмистрова, Т.А. Зыкова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). -2012. -Т. 112.- № 5.- С. 9-14.
35. Бурцева, Т.Е. Этническая гетерогенность и природно-климатические условия как факторы планирования организации медицинского обслуживания детского населения республики Саха (Якутия) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.08 / 14.02.03 Бурцева Татьяна Егоровна. – Санкт-Петербург, 2010. – 24 с.
36. Быков, В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века / В.Л. Быков // Проблемы репродукции.-2000.-№1.-Р. 6—13.
37. Вантеева, О.А. Анализ состояния системы антиоксидантной защиты у мужчин с бесплодием различных этнических групп / О.А. Вантеева, Н.А. Курашова, Б.Г. Дашиев // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2013.- № 4 (92).- С. 102-105.
38. Вантеева О.А. Закономерности изменений окислительного стресса и системы глутатиона у мужчин репродуктивного возраста с бесплодием

автореферат дис. ... канд. биол. наук: 14.03.03 / Вантеева Ольга Андреевна.- Иркутск, 2013.- 22 с.

39. Вантеева, О.А. Липопероксидация у мужчин с бесплодием / О.А. Вантеева, Н.А. Курашова, Б.Г. Дашиев // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2014. -№ 2 (96).- С. 12-15.

40. Вартанян, Э.В. Генетические факторы мужского бесплодия / Э.В. Вартанян, А.Н. Петрин, Т.Р. Курносова // Проблемы репродукции.-2010.- №2.- С. 74-78.

41. Взаимосвязь некоторых компонентов антиоксидантной защиты и гормональных показателей при бесплодии у мужчин / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, Л.А. Гребенкина [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2012.- № 3-1 (85).- С. 25-28.

42. Взаимоотношения между содержанием в сыворотке крови токоферола, ретинола и гормонов репродуктивной системы у детей / Т.В. Третьякова, Р.В.Кубасов, О.С.Власова, Ф.А.Бичкаева, Л.П. Жилина // Клин. лаб. диагностика. – 2009. – №12.– С. 11–14.

43. Взаимосвязи уровней витаминов и гормонов системы «гипофиз-половые железы» в сыворотке крови у детей европейского севера /Ф.А.Горелов, Р. В.Кубасов , Ф. А.Бичкаева , Л. П.Жилина // Экология человека.-2009.-№7.-С. 24-26.

44. Виноградова, С.В. Этнические проблемы здоровья и болезни как предмет исследований в социологии медицины: дис. ... канд. соц. наук : 14.00.52 / Виноградова Светлана Витальевна - Волгоград, 2007. - 163 с.

45. Витамин D как новый стероидный гормон и его значение для мужского здоровья / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков, Д.А. Гусакова [и др.] // Эффективная фармакотерапия.- 2015.- № 27. -С. 38-47.
46. Витамин D, мужское здоровье и мужская репродукция / И.А. Тюзиков, С.Ю. Калинин, Л.О. Ворслов, Ю.А. Титова // Андрология и генитальная хирургия.- 2013. -№ 4. -С. 36-44.
47. Витамин D, мужское здоровье и предстательная железа (обзор литературы) / И.А. Тюзиков, С.Ю. Калинин, Л.О. Ворслов, Ю.А. Тишова // Андрология и генитальная хирургия. -2014.- № 3. -С. 26-32.
48. Витязева, И.И. Современные технологии в лечении азооспермии методом микродиссекции ТЕСЕ в программе ЭКО–ИКСИ. Часть 1 / И.И. Витязева, С.В. Боголюбов, И.И. Дедов // Проблемы эндокринологии.- 2012.-Т.58.- №5.- С. 66–74.
49. Вклад гормонально-метаболических нарушений в развитие астенозооспермии / С.В. Пичугова, В.А. Черешнев, С.В. Беляева [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки.- 2014. -№ 5.- С. 35-45.
50. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. - М.: Наука, 1972. - 252 с.
51. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. - 2000. - № 6 (12). - С. 13-19.
52. Влияние избыточной массы тела и ожирения на показатели спермограммы и уровень репродуктивных гормонов у мужского населения Европейского Севера России / Н.В. Гуторова, М.А. Клещёв, Е.В. Типисова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-2014.-Т. 157.- № 1.- С. 108-111.

53. Влияние образа жизни и характера питания на профиль жирных кислот плазмы крови уроженцев европейского Севера / А.Ю. Людина, Н.Н. Потолицына, Т.В. Есева [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук.- 2012.- Т. 14.- № 5-2.- С. 557-560.
54. Влияние препарата «трекрезан» на процессы перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты и показатели сперматогенеза мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией / Л.И. Колесникова, Н.А. Неронова, А.В. Аталян [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2010.- № 6- 2.- С. 37-39.
55. Влияние различных факторов на параметры эякулята человека *in vitro* / В.В. Евдокимов, Д.Т. Айбяттов, В.Б. Туровецкий [и др.] // Андрология и генитальная хирургия.- 2015. -Т. 16.- № 4.- С. 40-45.
56. Влияние химических факторов на состояние мужской репродуктивной системы (обзор литературы) / Д.Л. Луцкий, С.В. Выборнов, А.М. Луцкая [и др.] // Проблемы репродукции.-2009.-№6.-Р. 48-64.
57. Влияние электромагнитного поля промышленной частоты на сперматогенную функцию / Л.Т. Андрейченко, Ж.Д. Думанский, В.Ф. Роздиченко, Г.И. Мелешко // Врачебное дело.- 1999.- № 9.- С. 116-118.
58. Воздействие внешних факторов на формирование адаптационных реакций организма человека / Н.А. Агаджанян, Г.М. Коновалова, Р.Ш. Ожева, Т.Ю. Уракова // Новые технологии. - 2010. - № 2. - С. 142-144.
59. Возрастные аспекты взаимосвязи гормонов систем гипофиз-щитовидная железа и гипофиз-гонады с показателями спермограммы у мужчин - жителей Архангельска / И.Н. Молодовская, М.А. Клещёв, Е.В. Типисова [и др.] // Проблемы репродукции.- 2012.- № 3.- С. 72-77.

60. Воронцова, Л.Л. Состояние специфического иммунитета у мужчин с нарушениями фертильности / Л.Л. Воронцова, Н.Н. Партола, В.А. Коваленко // Патологія.- 2014.- № 2 (31).- С. 20-24.
61. Высокая частота субоптимального качества спермы у жителей сибирского региона (на примере г. Новосибирска) / Л.В. Осадчук, М.А. Клещев, Н.Д. Темников [и др.] // Андрология и генитальная хирургия.- 2010.- № 3.- С. 52-55.
62. Галимов Ш.Н. «Кризис сперматозоида» и техногенное загрязнение окружающей среды: факты и гипотезы / Ш.Н. Галимов, З.Е. Амирова, Э.Ф.Галимова // Проблемы репродукции. – 2005.-№2.-С. 19-22.
63. Галимова Э.Ф. Молекулярные и клеточные механизмы функционирования мужской репродуктивной системы в условиях экстремальных и фоновых воздействий различной природы и интенсивности Галимова Эльмира Фанисовна // автореф. ... докт. мед. наук: 14.03.03. Москва, 2015.- 48 с.
64. Галимова, Э.Ф. Мужская фертильность: модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (обзор литературы) / Э.Ф. Галимова, Ш.Н. Галимов // Проблемы репродукции. -2015.- Т. 21.- № 5.- С. 89-95.
65. Галимова, Э.Ф. Характеристика метаболизма глутатиона при идиопатическом бесплодии у мужчин / Э.Ф. Галимова // Проблемы репродукции. -2013.-№3.-С. 55-57.
66. Гамидов, С.И. Мужское бесплодие и эректильная дисфункция: влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на сперматогенез / С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова // Русский медицинский журнал.- 2015.- Т. 23.- № 11. -С. 626-629.

67. Гамидов, С.И. Идиопатическое бесплодие у мужчин: эпидемиология, этиология, патогенез, лечение / С.И. Гамидов, А.Ю. Авакян // Врач.- 2013.- № 7. -С. 2-4.
68. Генетические факторы, ответственные за репродуктивные особенности в бурятской популяции / Н.Х. Спицына, Н.В. Балинова, В.Е. Дерябин [и др.] // Медицинская генетика. - 2007. - Т. 6, № 2. - С. 24-28.
69. Геном человека и гены "предрасположенности". Введение в предиктивную медицину // В.С. Баранов, Е.В. Баранова, Т.Э. Иващенко, М.В. Авсеев.- Спб.: Интермедика, 2000, 104с.
70. Гипербарическая оксигенация в лечении мужского бесплодия, ассоциированного с повышенным уровнем фрагментации днк сперматозоидов и активных форм кислорода в сперме / А.Ю. Метелев, А.Б. Богданов, Е.В. Ивкин [и др.] // Урология. -2015. -№ 5.- С. 74-76.
71. Глутатион как важнейший компонент тиолдисульфидной системы в патогенезе бесплодия мужчин с избыточной массой тела / Л.И. Колесникова, О.А. Вантеева, Н.А. Курашова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук.- 2013.- № 7.- С. 9-12.
72. Глутатионзависимые ферменты и глутатион при бесплодии мужчин с различной массой тела / Л.И. Колесникова, О.А. Вантеева, Н.А. Курашова, Б.Г. Дашиев // Вестник Российской академии медицинских наук.- 2015.- № 1.- С. 12-16.
73. Гонадотоксическое действие полихлорбифенилов / Д.С. Громенко, Ш.Н. Галимов, З.К. Амирова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -2008.- Vol. 146(7).-Р. 76-79 DOI: 10.1007/s10517-008-0206-3

74. Гончарова Н.Н. Комплексная клиническая, медико-генетическая диагностика и терапия бесплодия в супружеской паре / Гончарова Наталья Николаевна // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2013. – 21 с.
75. Гомбоева, Н.Г. Эколого-физиологические, этнические особенности адаптации человека в условиях восточного Забайкалья и проблемы здоровья населения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 03.03.01 / Гомбоева Нина Гындуновна. - М., 2012. - 35 с.
76. Гормональный и метаболический статус у мужчин якутской этнической принадлежности с избыточной массой тела и ожирением / Л.В. Осадчук, Н.В. Гуторова, П.Г. Петрова [и др.] // Проблемы репродукции.- 2014.- № 2. - С. 78-83.
77. Гормональный профиль и качество спермы у мужчин Восточной Сибири Л.В. Осадчук, М.А. Клещев, Н.В. Гуторова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук.- 2012.-№3.- С. 50-55.
78. Государственный доклад о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья за 2014 год. 2015 г. 219 с. // URL: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/gosudarstvennyy-doklad-o-ealizatsiigosudarstvennoy-politiki-v-sfere-ohrany-zdorovya-za-2014-god>
79. Грабарь, В.В. Генетический профиль семей с нарушением репродуктивной функции / В.В. Грабарь // Медико-социальные проблемы семьи.-2012.-Т. 17.-№1.
80. Гусейнова, К.А. Нарушения репродуктивной функции у мужчин, связанные с аномалиями половых хромосом / К.А. Гусейнова, М.С. Шишиморова // Репродуктивная медицина.- 2014.-№3-4(20). -С. 56-59.
81. Даренская, М.А. Адаптивные и дизадаптивные реакции организма при дизрегуляторных состояниях у представительниц различных этнических

групп Восточной Сибири: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16, 14.00.09 / Даренская Марина Александровна. - Иркутск, 2014. - 49 с.

82. Данишевский, К.Д. Репродуктивное здоровье: Глобальные Цели Развития и экономический потенциал России / К.Д. Данишевский // Медицина. Научный интернет-журнал.- 2013.- № 2.- С. 13-28. URL: <http://www.fsmj.ru/015112.html>

83. Дашиев, Б.Г. Нозологическая структура заболеваемости мужчин русской и бурятской национальностей из бесплодных супружеских пар по данным обращаемости / Б.Г. Дашиев, Л.В. Сутурина, З.Ю. Даржаев // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2010.-№6-2.- С. 25-27.

84. Дедов, И.И. Жировая ткань как эндокринный орган / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм.-2006.-№1.-С. 6-13.

85. Демографический ежегодник России, 2014г. Росстат. // URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B14_16/Main.htm

86. Дзятковская, Е.Н. Информационное пространство и здоровье школьников / Е.Н. Дзятковская, Л.И. Колесникова, В.В. Долгих – Новосибирск: Наука, 2002. – 132 с.

87. Диагностика и лечение заболеваний предстательной железы у детей с варикоцеле / Е.А. Володько, З.И. Чанаканов, Д.Н. Годлевский [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2011.- Т. 56.- № 6.- С. 114-119.

88. Диагностика мужского бесплодия, ассоциированного с микроделециями в локусе AZF хромосомы Y / Барков И.Ю., Сорока Н.Е., Попова А.Ю. [и др.] // Акушерство и гинекология. -2014.-№1.- С. 59-64.

89. Динамика изменений некоторых компонентов системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у военнослужащих первого года службы / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, Л.А. Гребенкина [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии.- 2013.-№2(42).- С. 105-108.
90. Дистанционное образование в андрологии: история, реальность, перспективы / А.В. Казаченко, И.А. Шадеркин, С.С. Красняк, Е.В. Касатонова // Экспериментальная и клиническая урология.- 2015.- N 2.- С. 93-101.
91. Докин, В.Н. Основы теории вероятностей и математической статистики в медико-биологических исследованиях. Учебное пособие / В.Н. Докин, И.М. Михалевич. – Иркутск, 2013. – 79 с.
92. Дюжев, Ж.А. Делеции генов системы детоксикации и множественная миома матки / Ж.А. Дюжев, И.Н. Фетисова, А.И. Малышкина // Проблемы репродукции.-2011.-спецвып.-С.134.
93. Дюжев, Ж. А. Глутатион-S-трансферазы:генетика, биохимия, значение в медицине [Электронный ресурс]. URL: <http://ivgenlab.ru/specs/gst1.html>
94. Епанчинцева, Е.А. Абдоминальное ожирение как фактор риска нарушений сперматогенеза и бесплодия у мужчин: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 / Епанчинцева Елена Александровна. - Новосибирск, 2015. - 21 с.
95. Епанчинцева, Е.А. Параметры эякулята у пациентов с абдоминальным ожирением / Е.А. Епанчинцева, В.Г. Селятицкая, Ю.И. Шеина // Андрология и генитальная хирургия. -2015.-№1.- С. 88-93.
96. Еремина, Е.А. Генетические факторы, предрасполагающие к развитию многофакторных заболеваний у представителей двух этнических групп / Е.А.

Еремина, А.Н. Кучер // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - № 8. - С. 8-12.

97. Еремина, Е.Р. Эпидемиологические исследования многофакторных заболеваний на территории республики Бурятия / Е.Р. Еремина, А.Н. Кучер // Вест. Бур. гос. ун-та. - 2011. - № 12. - С. 5-9.

98. Ефимова, Н.В. Состояние соматического и репродуктивного здоровья современных подростков по результатам углубленной диспансеризации / Н.В. Ефимова, О.В. Штыкова, О.А. Киселева // Современные проблемы науки и образования.- 2015.- № 5.- С. 111.

99. Жебентяев, А.А. Мужское бесплодие // Вестник Витебского государственного медицинского университета.-2008. - Т. 7.- № 2. - С. 76-83.

100. Загарских, Е.Ю. Клинические аспекты применения современных препаратов при лечении энокринзависимых форм мужского бесплодия / Е.Ю. Загарских, А.В. Лабыгина, Н.А. Курашова // В сборнике: Наука и образование - 2013/2014 материалы X Международной научно-практической конференции.- 2013.- С. 39-42.

101. Загарских, Е.Ю. Опыт лечения нормогонадотропного бесплодия у мужчин / Е.Ю. Загарских, А.В. Лабыгина, Н.А. Курашова // Урология.- 2014.- № 5.- С. 87-89.

102. Задержка полового развития у мальчиков-подростков: механизмы и этиологическая диагностика / О.Г. Вербицкая, А.А. Кожин, В.А. Попова, М.А. Даурбекова // Врач.- 2014.- № 12.- С. 78-83.

103. Зайцев, В.Г. Связь между химическим составом и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В.Г. Зайцев, О.В. Островский, В.И. Закревский // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2003. – Т. 66, № 4. – С. 66–70.

104. Зенков, Н.К. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К.Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова. – М.: МАИК «Наука / Интерпериодика», 2001. – 343 с.
105. Значение полиморфизма генов системы детоксикации при привычной потере беременности в ранние сроки / Фетисова И.Н., Бескорвайная Т.С., Посисеева Л.В. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 5. – С. 23-28.
106. Изменение гормонального и метаболического статуса у мужчин этнической группы Коми с избыточной массой тела и ожирением / Л.В. Осадчук, Н.В. Гуторова, А.Ю. Людина [и др.] // Ожирение и метаболизм.- 2013.- № 2 (35). -С. 28-32.
107. Интегральный показатель - новый способ оценки фертильности мужчин / С.Б. Артифексов, М.Ю. Сергеев, И.В. Бородачева, М.С. Артифексова // Современные технологии в медицине.- 2011.- № 3. -С. 106-109.
108. Изучение распространённости факторов, способствующих развитию мужского бесплодия среди молодых людей Пермского края / А.П. Годовалов, Н.А. Мальцева, Ю.А. Голосова [и др.] // Андрология и генитальная хирургия.- 2011.- № 2.- С. 122-123.
109. Изучение факторов риска развития бесплодия у мужчин, обратившихся в центр вспомогательных репродуктивных технологий / Г.Г. Носова, Ю.В. Федорцова, В.В. Морев, И.А. Корнеев // Урологические ведомости.- 2013.- Т. 3.- № 3.- С. 18-21.
110. Исследование ассоциаций полиморфизма генов ферментов детоксикации ксенобиотиков и факторов среды с риском плоскоклеточного рака легкого у мужчин / Л.А. Гордеева, С.А. Мун, Е.Н. Воронина [и др.] // Медицина в Кузбассе.- 2015.-Т.14.-№3.- С. 14-21.

111. Исследование жизнеспособности клеток при воздействии ацетата свинца на организм крысы / Н.А. Мельникова, О.С. Шубина, Н.А. Дуденкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5.-С. 495.
112. Исследование фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с повышенным содержанием незрелых спермиев в эякуляте / А.М. Феськов, И.А. Феськова, Е.С. Жилкова [и др.] // "Світ медицини та біології".-2012.- №1.-С. 179-182.
113. Исследование фрагментации ДНК сперматозоидов / И.Л. Некрасова, В.Г. Шестакова, А.Г. Иванов, А.А. Артамонов // Тверской медицинский журнал. - 2015.- № 5.- С. 80-86.
114. Исследование фрагментации ДНК сперматозоидов в диагностике мужского бесплодия / И.Л. Некрасова, В.Г. Шестакова, А.Г. Иванов, А.А. Артамонов // Верхневолжский медицинский журнал.- 2015. -№ 3. -С. 42-44.
115. Исследование частоты аллеля IVS8-5T гена CFTR у украинских мужчин с нарушением сперматогенеза / О.А. Фесай, С.А. Кравченко, В.М. Зинченко, Л.А. Лившиц // Biopolymers and Cell.- 2010. -Т. 26.- № 4.- С. 306-310.
116. Исхакова, Г.М. Генетические аспекты мужского бесплодия / Г.М. Исхакова, С.М. Измайлова, А.А. Измайлов // Современные проблемы науки и образования. -2015. -№ 3.- С. 85.
117. Казначеев, В.П. Причины нездоровья населения Сибири / В.П. Казначеев // Регион: Экономика и Социология. - 2005. - № 2. - С. 112-123.
118. Катикова, О.Ю. Особенности витаминного статуса у больных с заболеваниями печени различной этиологии. Возможности витаминотерапии /О.Ю. Катикова, Е.В. Ших // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2009.- №3.- С.21-31.

119. Качанов, В.Н. Социально-экономическое развитие территории автономного этноса (Тофалария) / В.Н. Качанов // Иркутский историко-экономический ежегодник. - Иркутск: изд-во БГУЭП. - 2003. - С. 26-36.
120. Качество спермы и уровни репродуктивных гормонов у мужчин в г. Кемерово / Н.В. Гуторова, Л.В. Осадчук, М.А. Клещев [и др.] // Проблемы репродукции.- 2010.- № 6. -С. 89-93.
121. Кашина, М.А. Репродуктивное здоровье женщин коренных национальностей Крайнего Севера Красноярского края и заболеваемость новорожденных: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.33 / Кашина Марина Анатольевна, Красноярск, 2009. - 22 с.
122. Кидун, К.А. Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе патоспермий при окислительном стрессе (обзор литературы) / К.А. Кидун, Т.С. Угольник // Проблемы здоровья и экологии. -2013.- № 2 (36). -С. 20-24.
123. Кобылина, О.В. Сравнительный анализ факторов риска развития ишемического инсульта в якутской этнической группе / О.В. Кобылина, Т.Я.Николаева // Якутский медицинский журнал. - 2008. - № 1. - С. 8-11.
124. Козьменко, И.В. К вопросу о мужском бесплодии (обзор литературы) / И.В. Козьменко // Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решения Медицина. - 2013.- №.1.-С. 6.-8.
125. Колесникова, Л.И. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин / Л.И. Колесникова, Е.В. Осипова, Л.А. Гребенкина. - Новосибирск: Наука, 2011. – 116 с.
126. Колесникова, Л.И. Патент 2011617323 Российская федерация. Программа для расчета коэффициента окислительного стресса на основе параметров системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной

защиты в крови / Л.И. Колесникова, Л.А. Гребенкина, В.П. Олифиренко [и др.] // Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ №2011615688, 21.09.2011. – М., 2011. – 1 с.

127. Колесникова, Л.И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.01 / Колесникова Любовь Ильинична. - Иркутск, 1993. - 39 с.

128. Колесникова, Л.И. Этногенетические маркеры антиоксидантной системы (Обзор литературы) / Л.И. Колесникова, Т.А. Баирова, О.А. Первушина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - № 4 (92). - С. 166-171.

129. Конституционально-эндокринные особенности у юношей 15-17 лет с различным андрологическим статусом / Ю.В. Лутов, А.Г. Горелкин, В.Г. Селятицкая, М.А. Когай // Вестник новых медицинских технологий.- 2008.- Т. 15.- № 1.- С. 56-59.

130. Корчагин, О.Ю. Мониторинг показателей фертильности мужчин в Гродненской области / О.Ю. Корчагин, В.А. Лискович, С.А. Разина // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. -2012.-№ 5 (23).- С. 111-112.

131. Короленко, А.В. Об исследовании современного демографического кризиса в России: подходы и оценки / А.В. Короленко // Вопросы территориального развития.- 2014.- №10(20).- С. 2-14.

132. Корчагина, Р. П. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1, CYP2D6, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских Северной Сибири // Вавилов. журн. генетики и селекции. 2011. Т. 15, № 3. С. 448–461.

133. Кошмелев А.А. Патогенетическая роль изменений фосфолипидного и перекисного статуса эякулята при нарушении фертильности у мужчин:

автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 / Кошмелев Александр Александрович. - Чита, 2012. - 22 с.

134. Коэффициент окислительного стресса у мужчин репродуктивного возраста при бесплодии / Л.И. Колесникова, О.А. Толпыгина, Н.А. Курашова [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2011.- № 5.- С. 72-75.

135. Кулаков, В.И. Репродуктивное здоровье населения России / В.И. Кулаков, Т.А. Лопатина // Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению; под ред. В.И. Кулакова. – М.: 2006. – С.10-19.

136. Кулинский, В.И. Система глутатиона I. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. - 2009. - Т. 55, № 3. - С. 255-277.

137. Кулинский, В.И. Глутатион ядра клетки и его функции / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. 2010. - Т. 56, № 6. - С. 657-662.

138. Кулинский, В.И. Общая гормонология. Определение, значение, свойства и механизмы действия гормонов / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко. – Иркутск: ИГМУ, 2005. – 144 с.

139. Кулинский, В.И. Система глутатиона II. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, другие функции / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – № 4. – С. 365–379.

140. Курило, Л.Ф. Генетические методы обследования при мужском бесплодии / Л.Ф. Курило // Урологический информационный портал. -2009.- №23.-С. 56

141. Куценко И.Г. Оценка риска развития патологии репродуктивной системы у женского персонала предприятий атомной промышленности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2009. – 42 с.
142. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.
143. Лапач, С.М. Статистические методы в медико – биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.М. Лапач, А.В. Чубенко, П.М. Бабич. - Киев: Морион. - 2000. - 320 с.
144. Лельчук, С.А. Причины мужского бесплодия / С.А. Лельчук, Ф.Ф. Антоненко // Андрология и генитальная хирургия.- 2009.- № 2.- С. 95-951.
145. Лельчук, С.А. Роль варикоцеле и его оперативного лечения в нарушении репродуктивной функции (обзор литературы) / С.А. Лельчук, Ф.Ф. Антоненко, Э.А. Щербавская // Репродуктивное здоровье детей и подростков.- 2009.- № 3.- С. 77-84.
146. Липидный профиль у мужчин коми и якутской этнической принадлежности с избыточной массой тела и ожирением / А.Ю. Людина, Н.Н. Потолицына, Ю.Г. Солонин [и др.] // Экология человека.- 2014.- № 1.- С. 13-19.
147. Мангатаева, М.Р. Этнические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у беременных с артериальной гипертензией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Мангатаева Марина Руслановна.- Иркутск, 2010. - 21 с.
148. Манушарова, Р.А. Бесплодный брак / Р.А. Манушарова // Эффективная фармакотерапия.- 2014.- № 9.- С. 34-39.

149. Манчук, В.Т. Этнические и экологические факторы в развитии патологии у коренного населения Севера и Сибири / В.Т. Манчук // Бюллетень СО РАМН. - 2012. - Т. 32, № 1. - С. 93-98.
150. Маркова, Е.В. Фрагментация ДНК в сперматозоидах человека / Е.В. Маркова, А.С. Замай // Проблемы репродукции.- 2006.-Т.12.-№4.- С. 42–50.
151. Медико-биологические, социальные и культурно-образовательные аспекты охраны мужского здоровья / В.Н. Павлов, Э.Ф. Галимова, Г.Х. Ахмадуллина, Ш.Н. Галимов // Профилактическая и клиническая медицина.- 2014. -№ 2 (51).-С. 5-13.
152. Медико-генетические аспекты бесплодия / Н.Н. Гончарова, Е.Ю. Мартышкина, Т.В. Казначеева [и др.] // Акушерство. Гинекология. Репродукция.- 2012.- №2.- С. 35–40.
153. Меньщикова, Е.Б.Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Е.Б.Меньщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин [и др.] – Новосибирск: Арта, 2008. – 284 с.
154. Метаболические аспекты нарушения репродуктивного здоровья у мужчин / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, Л.А. Гребенкина [и др.] // В сборнике: Мужское здоровье сборник научных трудов VII Российского конгресса с международным участием.- 2011.- С. 277-278.
155. Мирский, В.Е. Детская и подростковая андрология: учебное пособие / В.Е. Мирский, В.В. Михайличенко, В.В. Заезжалкин. – СПб. – М.: Питер, 2003. – 220 с.
156. Михалевич, И.М. Основы прикладной статистики: учеб. пособие / И.М. Михалевич, М.А. Алферова, Н.Ю. Рожкова. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО. – 2013. – Ч. III. – 101 с.

157. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков / М.И. Чурносков, И.С. Полякова, С.П. Пахомов, В.С. Орлова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.- 2011.- Т. 15.- № 16 (111).- С. 223-228.
158. Молекулярно-генетический анализ дефектов гена AZF Y-хромосомы и гена ТРБМ при мужском бесплодии / О.А. Фесай, В.Н. Пампуха, А.А. Соловьев, Л.А. Лившиц // Biopolymers and Cell.- 2008. -Т. 24.- № 3.- С. 231-237.
159. Морфологический анализ сперматозоидов и связь их аномалий с показателями спермограммы / А.В. Попова, М.А. Клещёв, А.В. Осадчук [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.- 2011. -Т. 9.- № 3.- С. 47-54.
160. Морфофункциональные изменения сперматозоидов при урогенитальной инфекции / Черешнев В.А., Пичугова С.В., Тулакина Л.Г. [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки.- 2013. -№ 2 (44).- С. 88-92.
161. Мужское бесплодие: актуальные вопросы физиологии, этиопатогенеза и диагностики нарушений репродуктивной системы у мужчин / О.А. Никифоров, Е.А. Ломейко, С.В. Ломака, И.А. Лавыш // Запорожский медицинский журнал.- 2014.- № 4 (85).- С. 69-76.
162. Мужское бесплодие и инсулинорезистентность: есть ли патогенетические связи и кто, когда и как должен диагностировать и лечить их? / И.А. Тюзиков, С.Ю. Калинин, Л.О. Ворслов, Ю.А. Тишова // Экспериментальная и клиническая урология. - 2014. -№ 2.- С. 68-76.
163. Нарушение процессов перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты при развитии бесплодия у больных хроническим простатитом на фоне инфекций, передающихся половым путём /

- Р.А. Садретдинов, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, А.А. Полунин // Кубанский научный медицинский вестник. -2016.- № 1- (156).- С. 121-124.
164. Население России 2012: двадцатый ежегодный демографический доклад / отв. ред. А. Г. Вишневецкий; Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». М.: Изд. дом Высшей школы экономики.- 2014.- 412 с.
165. Натяганова, Л.В. Особенности окислительного стресса в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии у подростков: автореф. дис. ... канд.биол. наук: 14.03.03. Л.В. Натяганова. – Иркутск. – 2010. – 20 с.
166. Нашивочникова, Н.А. Антиоксидантная терапия бесплодного брака / Н.А. Нашивочникова, В.Н. Крупин, С.А. Селиванова // Урология.- 2015.- № 3.- С. 71-74.
167. Некоторые клинические и метаболические особенности при бесплодии у мужчин русской и бурятской популяций / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, Л.А. Гребенкина [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск).- 2011. Т. 102.- № 3.- С. 103-105.
168. Николаев, А.А. Показатели сперматогенеза мужчин, подверженных воздействию неблагоприятных условий среды / А.А. Николаев, П.В. Логинов // Урология.-2015.-№5.-С. 60-65.
169. Ниткин, Д.М. Этиопатогенетическая роль метаболического синдрома в развитии мужского бесплодия (обзор литературы) / Д.М. Ниткин, М.В. Ракевич // Репродуктивное здоровье Восточная Европа.- 2015.- № 4 (40).- С. 93-103.
170. Новая парадигма антиоксидантной терапии идиопатического бесплодия у мужчин / Э.Ф. Галимова, Э.Г. Муталова, Г.Х. Ахмадуллина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. -2015.- Т. 10. -№ 3.- С. 264-266.

171. Новиков, О.М. Демографические и эпидемиологические особенности возникновения рака молочной железы в различных этнических группах населения республики Хакасии / О.М. Новиков, Ю.А. Дыхно, О.Н. Черненко // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). - 2012. - № 4. - С. 68-68.
172. Нутрициогенетика и факторы риска сердечно-сосудистой патологии: ассоциативные исследования в популяциях Восточной Сибири / Т.А. Баирова, В.В. Долгих, Л.И. Колесникова, О.А. Первушина // Бюллетень Восточно - Сибирского научного центра СО РАМН. - 2013. - № 4 (92). - С. 87-92.
173. Овсянникова, Т.В. Алгоритмы диагностики и ведения пар с бесплодием / Т.В. Овсянникова, И.А. Куликов // Лечение и профилактика. -2015.-№ 2 (14).- С. 34-37.
174. О вариабельности эякулята / С.Б. Байкошкарова, С.Е. Рудь, Отарбаев М.К. [и др.] // Проблемы репродукции. - 2009. - № 4. - С. 59–61.
175. Ожирение, инсулинорезистентность и репродуктивное здоровье мужчины: патогенетические взаимодействия и современная патогенетическая фармакотерапия / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков, Л.О. Ворслов, Ю.А. Тишова // Эффективная фармакотерапия. -2015. -№ 27.- С. 66-79.
176. Окислительный стресс при бесплодии у мужчин репродуктивного возраста / Л.И. Колесникова, О.А. Толпыгина, Л.А. Гребенкина [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2011.- № 5.- С. 76-79.
177. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др.].- М.: Фирма «Слово», 2006. - 556 с.

178. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, Н.К.Зенков, В.З. Ланкин и др. – Новосибирск, 2008. – 284 с.
179. Окислительный стресс и мужская репродуктивная система / С.В. Ломтева, К.Г. Савикина, А.Н. Шестель [и др.] // Валеология. -2015. -№ 1.- С. 59-67.
180. Оксидативный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия / В.А. Божедомов, Д.С. Громенко, И.В. Ушакова [и др.] // Урология.- 2009.- №2.- С. 51–56.
181. Оль, Д. Мужское бесплодие. В кн.: Репродуктивная медицина и хирургия / Д. Оль, Т. Шустер, С. Кволич под ред. Т. Фальконе, В. Херд. М. // ГЭОТАР-Медиа.- 2013.-С. 616–31.
182. Онопко, В.Ф. Влияние неспецифических воспалительных процессов уrogenитального тракта у мужчин на их фертильность / В.Ф. Онопко, А.П. Чемезов, А.В. Аргунов // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2013. - № 5 (93).- С. 69-71.
183. Осадчий, А.В. Туберкулез половых органов мужчин как причина репродуктивных нарушений / А.В. Осадчий, Е.В. Кульчавеня // Вестник урологии.- 2015. -№ 3.- С. 79-103.
184. Определение риска развития репродуктивных нарушений у мальчиков подросткового возраста / Е.Ю. Загарских, Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, М.И. Долгих // Репродуктивное здоровье детей и подростков.- 2013. - № 6 (53).- С. 10-16.
185. Оптимальные условия хранения сперматозоидов для анализа фрагментации ДНК / Д.А. Татару, Е.В. Маркова, Л.В. Осадчук [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика.- 2015.- Т. 60. -№ 4.- С. 52-56.

186. Опыт лечения аутоиммунного мужского бесплодия у пациентов с хроническим простатитом категории 4 / Д.Г. Почерников, Е.Ю. Винокуров, А.И. Стрельников, Л.В. Яковлева // Урология. -2014.- № 6.- С. 75-81.
187. Опыт применения L-карнитина в лечении секреторного бесплодия у мужчин (обзор литературы) / И.В. Виноградов, А.В. Блохин, Л.М. Афанасьева, М.Ю. Габля [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. - 2009.- № 2. -С. 19-22.
188. Опыт применения потенциометрического анализатора «антиоксидант» для оценки оксидант/антиоксидантной активности эякулята / Л.А. Судакова, М.Я. Ходос, Г.Э. Шипицин [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. -2014.- № 4 (50).- С. 70-73.
189. Опыт применения профертила при лечении мужского фактора бесплодия / А.З. Винаров, Р.Р. Харчилава, Л.Г. Спивак, Н.З. Гафаров // Эффективная фармакотерапия.- 2013.- № 53.- С. 40-43.
190. Осадчук, Л.В. Влияние простатита и варикоцеле на репродуктивные показатели молодых мужчин / Л.В. Осадчук, А.В. Попова, Н.А. Ворошилова // Экспериментальная и клиническая урология.- 2014.- № 2.- С. 77-81.
191. Особенности антиоксидантной системы у подростков восточной сибиряки в зависимости от гендерной и этнической принадлежности / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, Л.А. Гребенкина [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2013.-№4(92).- С. 136-140.
192. Особенности антиоксидантной системы у мальчиков-подростков различных этнических групп Восточной Сибири / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, М.И. Долгих [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков.- 2012.- № 2.- С. 77.

193. Особенности диагностики и лечения бесплодия у мужчин с ожирением / С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова [и др.] // Фарматека.- 2010.- № 9. -С. 18-23.
194. Особенности компонентов антиоксидантной защиты в эякуляте мужчин с хроническим урогенитальным трихомониазом в зависимости от отклонений в спермограмме / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, О.А. Толпыгина [и др.] // В сборнике: Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии 8-ая Международная Крымская конференция. - 2012.- С. 37.
195. Особенности метаболизма и полиморфизм генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков у женщин с бесплодием / А.В. Лабыгина, Е.Е. Ступко, И.С. Вяткина [и др.] // Международный исследовательский журнал. - 2013. - № 7-5 (14). - С. 70-74.
196. Особенности микроэлементного и гормонального статуса у мужчин репродуктивного возраста из бесплодных супружеских пар / А.В. Сафроненко, Л.В. Сутурина, О.А. Громова, В.П. Ильин // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2010.-№ 6-2. -С. 52-56.
197. Особенности неспецифической иммунологической реактивности у мужчин с нарушениями фертильности / Л.Л. Воронцова, Н.Н. Партола, Ю.А. Кривохацкая, В.А. Коваленко // Лабораторная диагностика Восточная Европа.- 2015.- № 1(13).- С. 87-94.
198. Особенности окислительного стресса у мужчин разных этнических групп с ожирением и бесплодием / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, Л.А. Гребенкина [и др.] // Здоровье. Медицинская экология. Наука.- 2011.- Т. 44.- № 1.- С. 38-41.

199. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мальчиков-подростков Иркутска / Л.И. Колесникова, С.И. Колесников, Е.Ю. Загарских [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков.- 2009.- Т. 28.-№5.- С. 63-67.
200. Особенности процессов свободно-радикального окисления липидов-антиоксидантной защиты в различных этнических группах Восточной Сибири / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, В.В. Долгих [и др.] // Экология человека. -2010. - № 2. - С. 26-29.
201. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у практически здоровых мужчин / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, Л.А. Гребенкина [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии.- 2012.-№3(39).- С. 134-137.
202. Особенности процессов перекисного окисления липидов - антиоксидантной защиты у подростков, проживающих в городе Ангарске / Л.И. Колесникова, С.И. Колесников, Е.Ю. Загарских [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук.- 2009.- Т. 11.- № 1-5.- С. 877-879.
203. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в эякуляте мужчин, имеющих хронические инфекционные заболевания урогенитального тракта и патоспермию / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, Л.А. Гребенкина [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2011.-№5.- С. 60-63.
204. Особенности психосоматического статуса у детей дошкольного и школьного возраста / Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Е.Н. Дзятковская, В.М. Поляков // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – № 3. – С. 17–23.

205. Особенности состояния антиоксидантной системы у здоровых лиц основных этнических групп Прибайкалья / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина [и др.] // Вопросы питания.- 2012.- Т. 81.- № 3.- С. 46-51.
206. Особенности соматического и репродуктивного здоровья детей и подростков Тофаларии / Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Л.Ф. Шолохов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - № 4 (92). - С. 32-35.
207. Особенности спермограммы и показателей метаболизма активных форм кислорода в эякуляте больных хроническим абактериальным простатитом / С.А. Ельчанинова, А.В. Поповцева, А.Г. Золовкина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика.- 2009.-№7.- С. 21.
208. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин [и др.] // Лабораторное дело. - 1988. - № 5. - С. 59-62.
209. Оценка влияния L-карнитина на репродуктивную функцию мужчин с идиопатической патоспермией / В.Н. Павлов, Э.Ф. Галимова, К.С. Мочалов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. -2012.- Т. 7.-№4. -С. 36-40.
210. Оценка нарушения здоровья и микроаномалий развития здоровья детей / Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Т.А. Астахова, [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 1.– С. 26–29.
211. Оценка показателей про- и антиоксидантного статуса в эякуляте мужчин репродуктивного возраста / Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Осадчук Л.В. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -2015.- Т. 159.- № 6.- С. 697-700.
212. Оценка показателей физического развития и структура патологии у подростков разных этнических групп, проживающих на территории

Иркутской области / А.В. Лабыгина, Е.Ю. Загарских, В.В. Долгих [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2011. - № 5. - С. 141-144.

213. Оценка процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией с помощью коэффициента окислительного стресса / Л.И. Колесникова, Л.А. Гребенкина, Н.А. Курашова [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2011.-№ 1-1.- С. 74.

214. Оценка репродуктивного потенциала молодых мужчин Кузбасса и роль хронического воспаления органов репродуктивного тракта как фактора снижения фертильности эякулята / Н.Н. Кузнецова, М.В. Шамин, В.Я. Фарбирович [и др.] // Омский научный вестник.- 2015.-№138.- С. 71-73.

215. Оценка репродуктивного здоровья у молодых мужчин республики Бурятия / Л.Н. Шантанова, Л.В. Осадчук, Б.Г. Дашиев [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2012.-№6(88). - С. 44-46.

216. Парагульгова, Ф.М., Соснова Е.А. Генетические полиморфизмы факторов, влияющих на фертильность, и их роль в привычной потере беременности / Ф.М. Парагульгова, Е.А. Соснова // Проблемы женского здоровья.- 2011.-№3.- Т.6.-С.60-64.

217. Патогенез снижения фертильности при аутоиммунных реакциях против сперматозоидов / В.А. Божедомов, М.А. Николаева, И.В. Ушакова [и др.] // Акуш и гинекол.- 2012.-№8(2).-С. 64–9.

218. Пашкова, Е.Ю. Мужское бесплодие в XXI веке - реалии и перспективы. Новые возможности использования комбинированной стимулирующей терапии гонадотропинами / Е.Ю. Пашкова, С.Ю. Калинин // Эффективная фармакотерапия. -2013.-№1. -С. 26-31.

219. Поворознюк, М.В. Варикоцеле как причина нарушения фертильности у мужчин с бесплодием в браке / М.В. Поворознюк // Репродуктивное здоровье Восточная Европа.- 2014.-№5(35).- С. 139-146.
205. Поздняк, А.О. Клинические варианты врожденного первичного гипогонадизма у мальчиков / А.О. Поздняк // Практическая медицина.-2010. - № 4 (43).- С. 109-111.
220. Поздняк, А.О. Простатит: современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения / Н.И. Доста, Н.С. Севостьянов // Рецепт. -2014. - № 1 (93). -С. 124-130.
221. Позднякова, О.Н. Анализ современной заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в г. Новосибирске / О.Н. Позднякова, М.Ю. Долгих // Медицина и образование в Сибири.- 2015.-№3.- С. 32.
222. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1, CYP2D6, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяции коренных этносов у русских северной Сибири / Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А. [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2011. – Т. 15. - № 3. - С. 448-461.
223. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1, T1 и P1 у мужчин в семьях с первичным бесплодием / Ж.А. Дюжев, М.А. Липин, А.В. Поляков [и др.] // Вестник новых медицинских технологий.-2007.-Т. XIV.- №1.-С. 112.
224. Полиморфизм генов системы детоксикации / И.Н. Фетисова, С.С. Межинский, Т.В. Чаша [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии.-2014.-Т. 19.- №4.-С. 50-58.
225. Полиморфный локус rs3088232 гена BRDT ассоциирован с риском идиопатического мужского бесплодия в выборке жителей Западно-

Сибирского региона России / А.С. Вайнер, В.М. Нагайцев, О.В. Королькова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины.- 2012.- Т. 11.-№3.- С. 18-21.

226. Полтанова, А.А. Функциональные различия генетически детерминированных вариантов системы детоксикации ксенобиотиков в формировании осложнений гестационного процесса / А.А. Полтанова, Л.А. Агаркова, И.Ю.Бухарина // Современные проблемы науки и образования.- 2013.-№6.-С. 671.

227. Применение интегрального показателя для оценки окислительного стресса у мужчин с патоспермией и сахарным диабетом 1 типа / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, М.И. Долгих [и др.] // Урология.- 2015.- № 4.- С. 71-75.

228. Применение настойки мускуса кабарги и ультрафиолетового облучения крови для лечения нарушений сперматогенеза у мужчин репродуктивного возраста / Е.Ю. Загарских, Л.И. Колесникова, В.В. Долгих [и др.] // патент на изобретение RUS 2418581 04.02.2010.

229. Применение преимплантационной диагностики в рамках программы вспомогательных репродуктивных технологий у супружеских пар с сочетанием мутаций в AZF локусе хромосомы Y и полиморфизма гена CFTR у мужей / Н.А. Беляева, Ж.И. Глинкина, С.А. Сокур [и др.] // Акушерство и гинекология.-2012.-№4/1.- С. 54-58.

230. Приоритетные репротоксичные элементы и их ксенобиотический профиль в окружающей среде / З.С. Терегулова, А.А. Мамырбаев, У.А. Сатыбалдиева, Б.Ф. Терегулов // Медицина труда и экология человека.- 2015.- №3.-С. 211-215.

231. Причины и факторы риска мужской инфертильности / Л.И. Колесникова, С.И. Колесников, Н.А. Курашова, Т.А. Баирова // Вестник Российской академии медицинских наук.-2015.-№5.- С. 579-584.

232. Причины репродуктивных потерь у мужчин - фрагментация ДНК сперматозоидов / Р.И. Овчинников, С.И. Гамидов, А.Ю. Попова [и др.] // Российский медицинский журнал.-2015.-№11.-С. 634-638.
233. Про- и антиоксидантный статус при бесплодии у мужчин русской и бурятской популяции / А.В. Лабыгина, Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина [и др.] // Проблемы репродукции.- 2011.-№5.- С. 104-105.
234. Профессиональный риск репродуктивных нарушений, проблемы и принципы прогнозирования их у работников при воздействии химических факторов / О.В. Сивочалова, М.А. Фесенко, М.К. Гайнуллина [и др.] // Медицина труда и экология человека.- 2015.-№4.- С. 192-198.
235. Радченко, О.Р. Гигиеническая оценка воздействия химических веществ на показатели фертильности мужчин / О.Р. Радченко, Н.В. Степанова, А.А. Титова // Казанский медицинский журнал. -2009.- Т. 90.-№4.- С. 500-502.
236. Радченко, О.Р. Роль социальных и гигиенических факторов в формировании нарушений репродуктивной функции у мужчин / О.Р. Радченко, А.Р. Уразманов // Современные проблемы науки и образования.- 2011.- № 6.- С. 11.
237. Радченко, О.Р. Факторы риска мужского бесплодия и методы профилактики / О.Р. Радченко // Практическая медицина.- 2012.- № 2 (57).- С. 218-220.
238. Развитие новых методов исследования фертильности сперматозоидов человека / О.А. Гончарова, О.А. Королькова, Л.В. Осадчук [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе.- 2011.- № 4.- С. 3-8.
239. Разработка диагностической системы для выявления микроделений AZF-локуса длинного плеча Y-хромосомы человека с помощью мультиплексной ПЦР в режиме реального времени / А.С. Вайнер, У.А.

Боярских, Е.Н. Воронина [и др.] // Проблемы репродукции.- 2013.-№2.- С. 74-77.

240. Распространенность аутоиммунного бесплодия у мужчин в Ивановском регионе / Д.Г. Почерников, А.И. Стрельников, Г.Л. Шабаев, Е.Ю. Винокуров / Андрология и генитальная хирургия.- 2009.-№2.- С. 101-1011.

241. Региональные показатели фертильности у мужчин Самарской области, а также факторы, являющиеся причинами их изменения / А.М. Щелочков, И.Ф. Нефедова, С.Н. Чернова, О.В. Вартанова // Клиническая лабораторная диагностика. -2012.-№8.- С. 25-29.

242. Результаты обследования бесплодных пар с инфекциями уrogenитального тракта / Л.В. Сутурина, Н.А. Неронова, Е.А. Кириленко [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск).- 2008.- Т. 80.-№5.- С. 69-72.

243. Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клиничко-анамнестические и микробиологические аспекты / В.А. Божедомов, А.В. Семенов, А.В. Конышев [и др.] // Урология.- 2015.-№1.- С. 70-78.

244. Репродуктивное здоровье коренного и пришлого населения Восточной Сибири / А.В. Лабыгина, Л.В. Сутурина, Л.И. Колесникова [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. - 2013. - № 3. - С. 37-39.

245. Репродуктивное здоровье подростков основных этносов Восточной Сибири, проживающих в сельской местности / А.В. Лабыгина, Е.Ю. Загарских, Л.В. Сутурина [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2013.- № 4 (92).- С. 36-40.

246. Рищук, С.В. Оздоровление молодежи России – основная задача демографической политики государства / С.В. Рищук, В.Е. Мирский // Terra medica: журнал для врачей всех специальностей.- 2010. -N 3.- С. 11-18.
247. Рищук, С.В. Репродуктивная медицина сегодня - как угроза национальной безопасности России / С.В. Рищук // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.- 2015.- Т. 10.- № 1.- С. 27-42.
248. Роль диетотерапии в лечении и профилактике мужского идиопатического бесплодия / О.Р. Радченко, О.А. Фролова, Р.И. Уткельбаев [и др.] // Практическая медицина.- 2011.- № 4 (52).- С. 177-180.
249. Роль микроэлементов в лечении мужского бесплодия / С.И. Гамидов, А.В. Вирясов, Д.В. Щербаков, Р.А. Тхагапсоева // Кремлевская медицина. - Клинический вестник.- 2009.- № 2.- С. 22-25.
250. Роль полиморфизма гена ароматазы (CYP19) в развитии бесплодия у мужчин с ожирением / Л.З. Файзуллин, О.Х. Тажетдинов, В.Н. Карнаухов [и др.] // Акушерство и гинекология.- 2013.- № 10. -С. 76-80.
251. Роль полиморфизмов генов системы детоксикации ксенобиотиков в развитии миомы матки и эндометриоза / Е.Е. Ступко, В.А. Шенин, Л.И. Колесникова [и др.] // Сибирский медицинский журнал.- 2011.- №5.- С. 5-8.
252. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе мужского иммунного бесплодия / В.А. Божедомов, М.А. Николаева, И. В. Ушакова [и др.] // Андрология и генитальная хирургия.- 2010.- №4.-С. 62–66.
253. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью: 4-е изд. / науч. ред. проф. Л.Ф. Курило. – М.: изд-во Мед Пресс, 2001. – 144 с.

254. Руководство ВОЗ по стандартизированному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар / науч. ред. проф. Л.Ф. Курило. – М.: МедПресс, 1997. – 91 с.
255. Рутинский, А.И. Особенности диагностики идиопатического мужского бесплодия (обзор литературы) / А.И. Рутинский // Медико-социальные проблемы семьи.- 2013. -Т. 18.- № 1.- С. 116-121.
256. Рыбальченко, С.И. Социально-демографические аспекты репродуктивного здоровья нации. / С.И. Рыбальченко // Доклад на Международном форуме «Новые горизонты репродуктивного здоровья».- Москва.: 2015 г.
257. Сазонтова Т. Г., Архипенко Ю. В. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов -равнозначных участников метаболизма. Патол. физиология и эксперим. терапия. 3: 2-18. 2007.
258. Сараев, К.Н. Полиморфные варианты генов системы детоксикации ксенобиотиков при патологии беременности / К.Н. Сараев, Е.В. Машкина, Т.П. Шкурят // Валеология.- 2012.- №2.- С. 52-57.
259. Связь полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 с эффективностью лечения генитального эндометриоза / Ткачёв В.Н., Юрченко А.С., Евтушенко И.Д. [и др.] // Бюллетень сибирской медицины.-2012.- № 6.- С. 87-91.
260. Скатков, С.А. Влияние фосфолипидов на фертильность / С.А. Скатков // Проблемы репродукции.- 2002.- № 3. -С.57-60.
261. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения мужского бесплодия / С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, Д.В. Щербаков, Р.А. Тхагапсоева //Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2009. - №. 2. - С. 26-30.

262. Современные комбинированные карнитин - содержащие препараты - новое направление в клинической андрологии / Г.В. Тер-Аванесов, Н.Д. Фанченко, М.А. Николаева [и др.] // Андрология и генитальная хирургия.- 2010.- № 2.- С. 65-69.
263. Современные методы вспомогательной репродукции в лечении женского и мужского бесплодия / Д.В. Устинов, А.Р. Антонов, Е.В. Черепкова [и др.] // Мир науки, культуры, образования.- 2014.- № 6 (49).- С. 600-603.
264. Содержание диоксинов и состояние системы глутатиона в эякуляте при мужском бесплодии / Ш.Н. Галимов, А.З. Абдуллина, Р.С. Кидрасова, Э.Ф. Галимова // Казанский медицинский журнал.- 2013. -Т. 94.-№5.- С. 658-661.
265. Содержание микроэлементов в сыворотке крови мальчиков подросткового возраста с нарушением репродуктивного потенциала, проживающих в промышленных центрах / Е.Ю. Загарских, Л.И. Колесникова, С.И. Колесников [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск).- 2011.- Т. 101.-№2.- С. 107-109.
266. Состояние метаболических процессов у подростков разных этнических групп Восточной Сибири / Л.И. Колесникова, А.В. Лабыгина, Н.А. Курашова [и др.] // В сборнике: Материалы XII Всероссийского научного форума "Мать и Дитя".- 2011.- С. 507-508.
267. Состояние процессов липопероксидации у мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией на фоне приема триэтаноламмониевой соли 2-метилфеноксиуксусной кислоты / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, М.И. Долгих [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика.- 2015.- Т. 60.- № 1.- С. 16-19.
268. Состояние репродуктивного здоровья и особенности функционирования системы "перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита" у мужчин

основных этнических групп Прибайкалья / Л.И. Колесникова, С.И. Колесников, Н.А. Курашова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 2015.- Т. 160.- № 7.- С. 38-40.

269. Состояние репродуктивной функции, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией / Л.И. Колесникова, Б.Я. Власов, Н.А. Неронова [и др.] // Фундаментальные исследования.- 2011.- № 1.- С. 76-81.

270. Сперматогенные, гормональные и антропометрические корреляты олигоспермии / Л.В. Осадчук, А.В. Попова, М.А. Клещёв [и др.] // Проблемы репродукции.- 2011. -№ 2.- С. 79-83.

271. Спицын, В.А. Экологическая генетика человека / В.А. Спицын // М. Наука.- 2008.- 503 с.

272. Сравнительный анализ антиоксидантных эффектов коэнзима Q и L-карнитина у мужчин с идиопатической патоспермией / В.Н. Павлов, Э.Ф. Галимова, В.А. Катаев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана.- 2013.- Т. 8. -№ 6. -С. 161-163.

273. Степанович, О.В. Некоторые аспекты здоровья мужчин Астраханской области как важнейшая социально-демографическая проблема региона / О.В. Степанович, Н.А. Кайлева, А.В. Крицкий // Андрология и генитальная хирургия.- 2008.- № 1. -С. 27-30.

274. Структура причин бесплодия в республике Бурятия по данным обращаемости в центр охраны репродуктивного здоровья республиканского перинатального центра / Т.И. Шипхинева, Л.В. Сутурина, З.Ю. Даржаев [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. -2005.- № 5.- С. 121-124.

275. Стрыгин, А.В. Положительное влияние доксицилина на показатели мужской фертильности / А.В. Стрыгин, П.П. Несмиянов, Б.Е. Толкачев // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.- 2015. -№ 4 (56). -С. 9-12.
276. Супероксиддисмутаза и глутатионзависимые ферменты в сперматозоидах мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, Л.А. Гребенкина [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2010.- № 6-2.- С. 34-36.
277. Сурмач, М.Ю. Репродуктивное здоровье и репродуктивный потенциал: методология исследования и оценки / М.Ю. Сурмач // Медицинские новости.-2007.- №3.- С. 40-45.
278. Тавокина, Л. В. Мужское бесплодие. Генетические аспекты / Л. В. Тавокина // Почки. - 2014. - №. 2. - С. 9-13.
279. Тимченко, В.Н. Эпидемический паротит (эволюция, причина бесплодного брака, современная терапия и экстренная профилактика) / В.Н. Тимченко // Изд-во: ЭЛБИ-СПб.- 2007.- 260 с.
280. Типисова, Е.В. Возрастные аспекты изменения уровня гормонов систем гипофиз-щитовидная железа и гипофиз-гонады у жителей Архангельска / Е.В. Типисова, И.Н. Молодовская, Л.В. Осадчук // Клиническая лабораторная диагностика.- 2011. -№ 11. -С. 19-22.
281. Титаренко, И.Н. Оценка мужского репродуктивного здоровья молодежи Кузбасса / Титаренко И.Н., Осадчук Л., Клещев М.Н. // Экспериментальная и клиническая урология.- 2010. -№ 2. -С. 15.
282. Тойчуев, Р.М. Распространенность бесплодия мужчин, проживающих в условиях загрязнения окружающей среды хлорорганическими пестицидами /

- Р.М. Тойчуев, Д.С. Мирзакулов, Т.Р. Пайзилдаев // Гигиена и санитария.- 2015.- Т. 94. -№ 6.- С. 97-99.
283. Топилин, М.А. О проблемах демографической политики / М.А. Топилин // Стенограмма селекторного совещания «О ходе реализации Концепции демографической политики». М.: Дом Правительства.- 2015 г.
284. Тюзиков, И.А. Метаболический синдром и мужское бесплодие (обзор литературы) / И.А. Тюзиков // Андрология и генитальная хирургия.- 2013. - № 2. -С. 5-10.
285. Указ Президента РФ от 9 октября 2007 г. N 1351 "Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года" (с изменениями и дополнениями) // URL: <http://base.garant.ru/191961>.
286. Уровень фрагментации ДНК в сперматозоидах человека при варикоцеле и простатите / Осадчук Л.В., Еркович А.А., Татару Д.А. [и др.] // Урология.- 2014.-№3.-С. 37–43.
287. Фрагментация ДНК сперматозоидов: связь с параметрами сперматогенеза у молодых мужчин / Осадчук Л.В., Татару Д.А., Кузнецова Н.Н. [и др.] // Урология. 2016.№6. С. 118-123.
288. Федорова, И.Д. Генетические факторы мужского бесплодия / И.Д. Федорова, Т.В. Кузнецова // Журнал акушерства и женских болезней. -2007. - Т. LVI.- № 1.- С. 64-72.
289. Фертильность у мужчин: диагностика и лечение при метаболическом синдроме / Б.Ю. Слонимский, В.А. Ковалев, Р.В. Комов, В.В. Винокуров // Лечащий врач.- 2012.- № 5.- С. 65.

290. Физиологические механизмы обеспечения подвижности сперматозоидов / К.А. Алоян, А.В. Матвеев, В.В. Морев, И.А. Корнеев // Урологические ведомости.- 2013.- Т. 3.-№4. -С. 14-19.
291. Филиппова И.Н. Популяционное разнообразие геномных кластеров глутатион-S-трансферазных генов человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.01.03. / Филиппова Ирина Николаевна.- Москва, 2015.-21с.
292. Фрагментация ДНК в сперматозоидах и ее взаимосвязь с нарушением сперматогенеза / С.А. Руднева, Е.Е. Брагина, Е.А. Арифудин [и др.] // Андрология и генитальная хирургия.- 2014.-№4.- С. 26-33.
293. Функциональное состояние щитовидной железы и репродуктивное здоровье мальчиков–подростков основных этносов Восточной Сибири / А.В. Лабыгина, Е.Ю. Загарских, Л.Ф. Шолохов, А.А. Семендяев // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 46–50.
294. Характеристика состояния сперматогенеза у мужчин с бесплодием, имеющих различные типы делеций AZFC-региона / В.Б. Черных, С.А. Руднева, Т.М. Сорокина [и др.] // Андрология и генитальная хирургия.- 2014.- № 2.- С. 48-57.
295. Характеристика ферментативного звена антиоксидантной защиты в сперматозоидах мужчин с хроническим урогенитальным трихомонозом / Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А. [и др.] // Проблемы репродукции. -2011.-№ 5.- С. 101.
296. Хлякина, О.В. Влияние неблагоприятных эколого-физиологических факторов на репродуктивное здоровье мужчин в аспекте современного подхода к проблеме и профилактике мужского бесплодия / О.В. Хлякина // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. -2011. - Т. 16. - № 1. - С. 356-359

297. Хлякина, О.В. Комплексный подход к проблеме мужской инфертильности в условиях промышленного региона / О.В. Хлякина // Вестник восстановительной медицины.- 2010.-№6.- С. 73-74.
298. Ходжамуродова, Д.А. Распространенность и частота бесплодия супружеских пар по республике Таджикистан / Д.А. Ходжамуродова // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. -2011.- Т. 54.-№7.- С. 594-599.
299. Ходжамуродова, Д.А. Структура причин и диагностика бесплодного брака у жителей республики Таджикистан / Д.А. Ходжамуродова // Вестник Авиценны.- 2010.-№4(45).- С. 71-77.
300. Хромосомные аномалии при нарушениях сперматогенеза / Требка Е.Г., Маркевич А.Л., Прибушения О.В. [и др.] // Здравоохранение (Минск). -2014.- №5.- С. 4-12.
301. Хрунин, А.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в популяциях русского населения европейской части России / А.В. Хрунин, Д.В. Хохрин, С.А. Лимборская // Генетика.-2008.- Т. 44.- С. 1429-1434.
302. Хышиктуев, Б.С. Особенности изменений фосфолипидного состава семенной жидкости у мужчин с нарушением фертильности / Б.С. Хышиктуев, А.А. Кошмелев // Клиническая лабораторная диагностика. - 2010. - №7. - С. 27-30.
303. Цатурян Л. Д. Сравнительная эколого-физиологическая характеристика адаптивных реакций организма обследованных разных этнических групп / Цатурян Людмила Дмитриевна.- Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2009. – 41с.
304. Частота и структура инфекций, передаваемых половым путем, у мужчин из бесплодных браков, имеющих воспалительные заболевания

урогенитального тракта и патоспермию / Е.А. Кириленко, Л.В. Сутурина, Н.А. Неронова, А.В. Аталян // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2007.- № 1. -С. 72-74.

305. Чернокульский, И.С. Целостность генетического материала сперматозоидов как маркер мужской фертильности / И.С. Чернокульский // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. -2014.- № 3 (33).- С. 110-120.

306. Черных, В.Б. Y-хромосома, AZF-микроделеции и идиопатическое бесплодие у мужчин / В.Б. Черных, Л.Ф. Курило, А.В. Поляков // Проблемы репродукции.-2001.-№5.-С. 47-58.

307. Черных, В.Б. AZF делеции - частая генетическая причина бесплодия у мужчин: современное состояние исследований / В.Б. Черных // Проблемы репродукции.-2009.-№1.- С. 10-15.

308. Черных, В.Б. Ген муковисцидоза и нарушение фертильности у мужчин / В.Б. Черных // Андрология и генитальная хирургия.- 2010. -№ 4. -С. 23-32.

309. Шварц, В. Жировая ткань как эндокринный орган / В. Шварц // Проблемы эндокринологии.- 2009.-Т. 55.-№1.-С. 38-50.

310. Шолохов, Л.Ф. О роли биоэлементов в патогенезе патоспермии при сахарном диабете 1 типа / Л.Ф. Шолохов, Б.Я. Власов, Л.В. Беленькая // Фундаментальные исследования.- 2014.- № 10-2.- С. 386-389.

311. Щеплев, П.А. Мужское бесплодие. Обсуждение консенсуса / П.А. Щеплев, О.И. Аполихин // Вестник репродуктивного здоровья.- 2010. -№ 3-4.- С. 37-44.

312. Этиология аутоиммунного мужского бесплодия / В.А. Божедомов, М.А. Николаева, И.В. Ушакова [и др.] // Акушерство и гинекология.- 2013.- № 2.- С. 68-76.

313. Этиопатогенез снижения фертильности при хроническом простатите / В.А. Божедомов, А.В. Семенов, Н.Ю. Сотникова [и др.] // Андрол. и генит. хир. -2013.-№2.-С. 85–6.
314. Этнические аспекты сахарного диабета у народов Прибайкалья / И.И. Дедов, Л.И. Колесникова, Т.П. Бардымова [и др.] // Бюллетень СО РАМН. - 2008. - № 1 (129). - С.16-20.
315. Этнические особенности бесплодия в браке в Восточной Сибири / Л.В. Сутурина, З.Ю. Даржаев, Т.И. Шипхинеева [и др.] / В книге: Материалы XIX международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». - 2009. - С. 11-12.
316. Этнические особенности структуры бесплодия у женщин русской и бурятской популяций / А.В. Лабыгина, Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина [и др.] // Социально-демографические перспективы Сибири. Актуальные проблемы и поиск путей их решения. Материалы Всерос. конф. – Иркутск, 2011. – С. 120-126.
317. Этногенетические особенности подверженности атеросклерозу в этнических группах Сибири (на примере гена аполипопротеина Е) / И.И. Воевода, В.А. Степанов, А.Г. Ромащенко, В.Н. Максимов // Бюллетень СО РАМН. - 2006. - № 2 (120). - С. 64-72.
318. Эффективность и безопасность препарата Селцинк Плюс у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом и нарушениями фертильности / А.В. Сивков, В.Н. Ощепков, В.В. Евдокимов [и др.] // CONSILIUM MEDICUM.- 2011.-т. 13.- № 7.-С. 211.
319. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, 2-е изд., доп.-СПб.: ВМедА, 2005 - 292 с.

320. Юшко, Е.И. Мужская infertility в бесплодных браках / Е.И. Юшко, А.В. Бондарев, А.В. Строчкий // Репродуктивное здоровье в Беларуси.- 2011. -№ 4. -С. 108-114.
321. Ярман, В.В. Динамика показателей спермограммы у мужчин с задержкой полового развития / В.В. Ярман, А.И. Новиков, В.В. Михайличенко // Вестник Российской военно-медицинской академии. -2009.- №3(27).- С. 11-14.
322. Agarwal, A. The effect of sperm DNA damage in assisted reproduction outcomes / A. Agarwal, S. Allameneni // Mineva Ginecol. - 2004.-№ 56.-P. 235–45.
323. A Fresh Look at the Male-specific Region of the Human Y Chromosome / Z. Jangravi, M. Alikhani, B. Arefnezhad [et al.] // J. Proteome Res.- 2013.-№12 (1).- P. 6–22.
324. A genome-wide association study of men with symptoms of testicular dysgenesis syndrome and its network biology interpretation / M. Dalgaard, N. Weinhold, D. Edsgård [et al.] // J. Med. Genet. – 2012. – Vol. 49, № 1. - P. 58-65.
325. A prevalence survey of infertility in Beijing, China / Y.Q. Yang, H. Shen, J. Chen, Z.W. Chen // Zhonghua yi xue za zhi. - 2011. - Vol. 91 (5). - P. 313-315.
326. A Rare De Novo Complex Chromosomal Rearrangement (CCR) Involving Four Chromosomes in An Oligo-asthenosperm Infertile Man / S. Asia, H. Vazirinasab, M. Sabbaghian [et al.] // Case report, Cell J.- 2014.-№16(3).- Serial Number: 63 [Epub ahead of print].
327. A unique view on male infertility around the globe / A.Agarwal, A.Mulgund, A.Hamada, M.Chyatte // Reproductive Biology and Endocrinology. -2015.-№13.- P. 37 DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1.

328. Activity of lipid peroxidation in infertile women from different populations / L.I. Kolesnikova, M.A. Darenskaya, L.A. Grebenkina [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2012. – Vol. 154 (2). - C. 203-205.
329. Activity of superoxide dismutase and catalase and content of malondialdehyde in seminal plasma of infertile patients / I. Zelen, M. Mitrovich, A. Jurisic-Skevin, S. Arsenijevich // *Med Pregl*. -2010.-№63(9–10).- P. 624–9.
330. Agarwal, A. A unique view on male infertility around the globe / A. Agarwal, Mulgund, A. Hamada, M. Chyatte // *Reprod. Biol. Endocrinol*. – 2015. –Vol. 13. – P. 37.
331. Agarwal, A. Oxidative stress and antioxidants for idiopathic oligoasthenoteratospermia:Is it justified? / A. Agarwal, L. Sekhon // *Ind. J. Urol*. – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 74–85.
332. Agbaje, I.M. Insulin dependent diabetes mellitus: implications for male reproductive function / I.M. Agbaje, D.A. Rogers, C.M. McVicar // *Hum. Reprod*. - 2007. – Vol. 22(7).-P.1871–877
333. Age-dependent inhibin B concentration in relation to FSH and semen samplequalities: a study in 2448 men / S. Grunewald, H.-J. Glander, U. Paasch, J.Kratzsch // *Reproduction*. – 2013. – Vol. 145. – P. 237-244.
334. Aitken, R. Analysis of the relationships between oxidative stress, DNA damage and sperm vitality in a patient population: development of diagnostic criteria / R. Aitken, G. De Iuliis, J. Finnie // *Hum. Reprod*. – 2010. – Vol. 25, № 10. – P. 2415–26.
335. Aitken, R.J. On the possible origins of DNA damage in human spermatozoa / R.J. Aitken, G.N. De Juliis // *Mol. Hum. Reprod*.- 2010.-№16 (1)P. 3–13.
336. Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA / T.Jensen, S.Swan,N.Jorgensen, J.Toppari [et al.]

// Human reproduction.-2014.-Vol.29(8).-P.-1801-1809
DOI:10.1093/humrep/deu118

337. Aleman-Muench, G.R. When versatility matters: activins/inhibins as key regulators of immunity / G.R. Aleman-Muench, G. Soldevila // Immunol. Cell Biol. –2012. – Vol. 90, № 2. – P. 137-48.

338. Alshahrani, S. Prostatitis and male infertility / S. Alshahrani, J. McGill, A. Agarwal // J Reprod Immunol.-2013.- Aug 9. pii: S0165-0378(13)00074-0.

339. American Urological Association / E. Ko, K. Siddiqi, R. Brannigan, E. Sabanegh //J. Urol. – 2012. – Vol. 187. – P. 973-978.

340. Anawalt, B. Approach to Male Infertility and Induction of Spermatogenesis /B. Anawalt // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98. – P. 3532-3542.

341. Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction. 3rd edition./ Ed. E.Nieschlag, H.M.Behre, S.Nieschlag. – Springer, 2010.– 629 p.

342. Antioxidant levels in blood and seminal plasma and their impact on spermparameters in infertile men / M. Shamsi, S. Venkatesh, R. Kumar [et al.] // Indian J. Biochem. Biophys. – 2010. – Vol. 47, № 1. – P. 38-43.

343. Antioxidants for male subfertility / M. Showell, R. Mackenzie-Proctor, J. Brown [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – № 12. - CD007411.

344. Appenzeller-Herzog, C. Glutathione- and non-glutathione-based oxidant control in the endoplasmic reticulum / C. Appenzeller-Herzog // J. Cell Sci. -2011. – Vol. 124. – P. 847-855.

345. Archambeault, D. Activin A, a product of fetal Leydig cells, is a unique paracrine regulator of Sertoli cell proliferation and fetal testis cord expansion / D.Archambeault, H. Yao // PNAS. – 2010. – Vol. 107. – P. 10526-10531.

346. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE / J.De Mouzon, V.Goossens, S. Bhattacharya [et al.] // *Human reproduction*.-2010.-25(8).-P. 1851-1862 DOI: 10.1093/humrep/deq124
347. Association Between Chlorinated Pesticides in the Serum of Prepubertal Russian Boys and Longitudinal Biomarkers of Metabolic Function / J. Burns, P. Williams, S. Korrick [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 180. – P. 909-919.
348. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses / Y. Li, H. Lin, Y. Li, J. Cao // *Fertil. Steril.*2011. – Vol. 95, Issue 1. – P. 116–123.
349. Association of polymorphisms in glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTT1,GSTP1) with idiopathic azoospermia or oligospermia in Sichuan, China /Xiong D.K., Chen H.H., Ding X.P. [et al.] // *Asian J Androl.*-2015.-№17.-P. 481-6.
350. Association of Sleep Disturbances With Reduced Semen Quality: A Crosssectional Study Among 953 Healthy Young Danish Men / T. Jensen, A.-M. Andersson, N. Skakkebaek [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 177. – P. 1027-1037.
351. Association Study of Two Polymorphisms in H2B.W Gene with Azoospermia and Severe Oligozoospermia in an Iranian Population / H. Haji Ebrahim Zargar, A. Mohseni Meybodi, M. Sabbaghian [et al.] // *International Journal of Fertility and Sterility*.-2015, [epub, ahead of print].
352. Associations between serum phthalates and biomarkers of reproductive function in 589 adult men / I. Specht, G. Toft, K. Hougaard [et al.] // *Environ. Int.* – 2014. – Vol. 66. – P. 146-156.
353. Aston, K.I. Genetic susceptibility to male infertility: news from genome-wide association studies / K.I. Aston // *Andrology*. - 2014. - Vol. 2, №3. - P. 315-21.

354. Ayalon, I. Androgen receptor polymorphism in relation to medical conditions characterized by hyper/hypoandrogenism / I. Ayalon // Harefuah. - 2014. - Vol. 153, №6. - P. 334-7.
355. Azoospermic Men / S. Soudabeh, M. Ali, H. Mahshid [et al.] // J. Reprod. Infertil. 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 39-46.
356. Barazani, Y. Functional Sperm Testing and the Role of Proteomics in the Evaluation of Male Infertility / Y. Barazani, A. Agarwal, E. Sabanegh Jr. // Urology. – 2014. – Vol. 84, № 2. – P. 255–261.
357. Barnes, L. Conceiving Masculinity: Male Infertility, Medicine, and Identity /L. Barnes // Temple University Press.- 2014. - 228 p.
358. Bartz R.R. Clinical review: oxygen as a signaling molecule / R.R. Bartz, C.A. Piantadosi // Crit Care. – 2010. - Vol. 14, (5). - P. 234.
359. Biological and Clinical Applications in Male Infertility and Assisted Reproduction / eds. A. Zini, A. Agarwal. - 2011, XXII. – 512 p.
360. Bitzer, J. Diabetes and female sexual health / J. Bitzer, J. Alder // Womens Health (Lond Engl). - 2009. –Vol. 5(6). – P. 629–636.
361. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men / T.K. Jensen, A.M. Andersson, N. Jorgensen [et al.] // Fertil Steril.-2004.-Vol. 82(4).-P. 863–870.
362. Bonde, J. Environmental xenobiotics and male reproductive health / J. Bonde, A. Giwercman // Asian J. Androl. – 2014. – Vol. 16. – P. 3-4.
363. Brody, S. Male factor infertility and oxidative stress: role of diet, lifestyle and nutritional supplements / S. Brody // Androl. Genit. Surg. – 2014. - № 3. – P.33-41.

364. Brokken, L. Gene-environment interactions in male reproductive health: Special reference to the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway / L. Brokken, Y. Giwercman // *Asian J. Androl.* – 2014. – Vol. 16. – P. 89–96.
365. Buck Louis, G. Male fecundity and its implications for health and disease across the lifespan / G. Buck Louis // *Human reproduction.* – 2014. – Vol. 29(7). – P. 1351-1352 DOI: 10.1093/humrep/deu108
366. Buck Louis, G. Persistent environmental pollutants and couple fecundity: an overview / G. Buck Louis // *Reproduction.* – 2014. – Vol. 147, № 4. – P. R97-R104.
367. Burton, G.J., Jauniaux E. Oxidative stress. / G.J. Burton, E. Jauniaux // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2011. – Vol. 25, (3) P. 287 - 299.
368. Caffeine intake and semen quality in a population of 2,554 young Danish men / T. Jensen, S.H. Swan, N.E. Skakkebaek [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 171, № 8. – P. 883-91.
369. Characterizing semen parameters and their association with reactive oxygen species in infertile men / A. Agarwal, R. Sharma, R. Sharma [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 12. – P. 33.
370. Chernyak, Y.I. Effects of CYP1A2 gene polymorphisms on antipyrine CYP1A2 dependent metabolism. / Y.I. Chernyak, V.B. Itskovich, S.I. Kolesnikov // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 151. – №4. – P. 445–448.
371. Chernykh, V.B. AZF делеции - частая генетическая причина бесплодия у мужчин: современное состояние исследований / V.B. Chernykh // *Проблемы репродукции.* – 2009. – № 1. – С. 10-15.
372. Chronic intermittent stress-induced alterations in the spermatogenesis and antioxidant status of the testis are irreversible in albino rat / M. Nirupama, M.

- Devaki, R. Nirupama, H. Yajurvedi // *J. Physiol. Biochem.* – 2012. – Vol. 69, Issue 1. – P. 59-68.
373. Chronic Stress Influences Sexual Motivation and Causes Damage to Testicular Cells in Male Rats / G. Hou, W. Xiong, M. Wang [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2014. – Vol. 11, № 3. – P. 653-63.
374. Cigarette Smoking Is Associated with Human Semen Quality in Synergy with Functional NRF2 Polymorphisms / B. Yu, J. Chen, D. Liu [et al.] // *Biology of Reproduction.* - 2013. - Vol. 89(1). - P. 5. 109389 DOI: 10. 1095/bioreprod
375. Cytochrome P2A13 and P1A1 gene polymorphism are associated with the occurrence of uterine leiomyoma / S. Herr, H. Bellenorf, D. Denschlag [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* - 2006. - Vol. 274 (6). - P. 367-371.
376. Clinical data for 185 infertile Iranian men with Y-chromosome microdeletion / M. Totonchi, A. Mohseni Meybodi, P. Borjian Boroujeni [et al.] // *J Assist Reprod Genet.* - 2012. - № 29(8). - P. 847-53.
377. Clyne, M. Male factor infertility: effects of ROS and vitamin E on sperm / M. Clyne // *Nat. Rev. Urol.* – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 62.
378. Cocuzza, M. Shedding light on the controversy surrounding the temporal decline in human sperm counts: A systematic review / M. Cocuzza, S. Esteves // *Sci. World J.* – 2014. ID 365691: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/365691>.
379. Comparing Seminal Plasma Biomarkers between Normospermic and Azoospermic Men / S. Soudabeh, M. Ali, H. Mahshid [et al.] // *J. Reprod. Infertil.* 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 39-46.
380. Compartmentalization of Distinct cAMP Signaling Pathways in Mammalian Sperm / E. Wertheimer, D. Krapf, J. Vega-Beltran [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2013. - Vol. 288. – P. 35307-35320.

381. Complex cytogenetic and molecular-genetic analysis of males with spermatogenesis failure/ N. Huleyuk, D. Zastavna, M. Tyrkus [et al.] // Tsitol. Genet. -2010.- №44(6).-C. 51-56.
382. Could androgen receptor gene CAG tract polymorphism affect spermatogenesis in men with idiopathic infertility? / V.A. Giagulli, M.D. Carbone, G. de Pergola [et al.] // J Assist Reprod Genet.- 2014.-№31(6).-P. 689-97.
383. Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome:environmental connection / J. Toppari, H. Virtanen, K. Main, N. Skakkebaek// Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. – 2010. – Vol. 88. – P. 910-919.
384. Cyclic AMP efflux, via MRPs and A1 adenosine receptors, is critical for bovine sperm capacitation / C. Osycka-Salut, F. Diez, J. Burdet [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 89-99.
385. Dairy food intake in relation to semen quality and reproductive hormone levelsamong physically active young men / M. Afeiche, P. Williams, J. Mendiola[et al.] // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28, № 8. – P. 2265-75.
386. Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26 609 men close to general population between 1989 and 2005 in France / M. Rolland, J. LeMoal, V. Wagner [et al.] // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28. – P. 462-470.
387. Deficient selenium status of a healthy adult Spanish population / E.M. Adame, D. Florea, L.S. Perez [et al.] // Nutrición Hospitalaria. - 2012. - Vol. 27 (2). - P. 524-528.
388. Delbes, G. Toxicants and human sperm chromatin integrity / G. Delbes, B.Hales, B. Robaire // Mol. Hum. Reprod. – 2010. - Vol. 16. – P. 14-22.

389. Delineating the association between isodicentric chromosome Y and infertility: A retrospective study / H. Kalantari, S. Asia, H. Vazirinasab [et al.] // *Fertility & Sterility*.-2014.-№101(4).-P.1091-1096.
390. Determination of polybrominated diphenyl ethers in human semen / P. Liu, Y. Zhao, Y. Zhu [et al.] // *Environ. Int.* – 2012. – Vol. 42. – P. 132-7.
391. Diagnostic value of the total antioxidant capacity (TAC) in human seminalplasma / R. Mahfouz, R. Sharma, D. Sharma [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 91, № 3. – P. 805-811.
392. Dietary patterns and semen quality in young men / A. Gaskins, D. Colaci, J.Mendiola [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27, № 10. – P. 2899-2907.
393. Differences in blood and semen oxidative status in fertile and infertile men, and their relationship with sperm quality / S. Benedetti, M. Tagliamonte, S. Catalani [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. – 2012. – Vol. 25, № 3. – P. 300-306.
394. Differential effects of glutathione S-transferase pi (GSTP1) haplotypes on cell proliferation and apoptosis / S.L. Holley, A.A. Fryer, J.W. Hauck [et al.] // *Arcinogenesis*.-2007.-Vol.28(11). - P. 2268-2273.
395. Dioxins in the semen of men with infertility/ E.F. Galimova, Z.K. Amirova, Sh.N. Galimov // *Environmental Science and Pollution Research*.-2015.-Vol.- 22.- № 19.-P. 14566-14569.
396. DNA damage in human spermatozoa / I. Bejarano, F. Monllor, A.M. Marchena [etal.] // *J. Pineal Res.* – 2014. – Vol. 57, Issue 3. – P. 333–339.
397. Duk-Hee, L. Hormesis and public health: can glutathione depletion and mitochondrial dysfunction due to very low-dose chronic exposure to persistent organic pollutants be mitigated? / L. Duk-Hee, D.Jr. Jacobs // *J. Epidemiol. Commun. Health*. – 2015. – Vol. 69. – P. 294-300.

398. Dun, M. The role of molecular chaperones in spermatogenesis and the post-testicular maturation of mammalian spermatozoa / M. Dun, R. Aitken, B. Nixon // *Hum. Reprod. Update.* – 2012. – Vol. 18. – P. 420-435.
399. Duru, K.N. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa / K.N. Duru, M. Morshedi, S. Oehninger // *Fertil. Steril.* - 2000. -Vol. 74. -P. 1200–1207.
400. Effects of highly purified FSH on sperm DNA damage in men with male idiopathic subfertility: a pilot study / S. Palomba, A. Falbo, S. Espinola [et al.] // *J. Endocrinol Invest.* - 2011 May 23. [Epub ahead of print].
401. Effects of Pesticide Use on Semen Quality among Farmers in Rural Areas of Sabah, Malaysia / F. Hossain, O. Ali, U.J. D'Souza, D.K. Naing // *J. Occur. Health.* - 2010 №52(6). -P. 353-360.
402. Effects of varicocele upon the expression of apoptosis-related proteins / Chang F.W., Sun G.H., Cheng Y.Y. [et al.] // *Andrologia.* -2010.-Vol. 42(4).-P. 225–30.
403. Eisenberg, M.L. Varicocele induced infertility: Newer insights into its pathophysiology / M.L. Eisenberg, L.I. Lipshultz // *Indian J Urol.* -2011.-№27(1).-P. 58–64.
404. Elemental composition of human semen is associated with motility and genomic sperm defects among older men / Th. Schmid, P. Grant, F. Marchetti [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 28. – P. 274-282.
405. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association / E. Ko, K. Siddiqi, R. Brannigan, E. Sabanegh // *J. Urol.* – 2012. – Vol. 187. – P. 973-978.

406. Epididymal specific, selenium-independent GPX5 protects cells from oxidativestress-induced lipid peroxidation and DNA mutation / T. Robson, B. Houghton, C. Jepson [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 28. – P. 2332-2342.
407. Epigenetic regulation of the RHOX homeobox gene cluster and its association with human male infertility / M. Richardson, A. Bleiziffer, F. Tüttelmann [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2014. – Vol. 23. – P. 12-23.
408. ESHRE special interest group for andrology basic semen analysis course: a continued focus on accuracy, quality, efficiency and clinical relevance / C. Barratt, L. Björndahl, R. Menkveld, D. Mortimer // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, № 12. P. 3207–12.
409. Evaluation of 172 candidate polymorphisms for association with oligozoospermia or azoospermia in a large cohort of men of European descent / K. Aston, C. Krausz, I. Laface [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25. – P. 1383-1397.
410. Evaluation of semen quality in 1808 university students, from Wuhan, central China / M. Rao, T.-Q. Meng, S.-H. Hu [et al.] // *Asian J. Androl.* – 2015. – Vol. 17. – P. 111-116.
411. Evenson, D. Meta-analysis of sperm DNA fragmentation using the sperm chromatin structure assay / D. Evenson, R. Wixon // *Reprod. Biomed. Online.* – 2006. - №12. - P.- 466–72.
412. Exogenous melatonin supplementation prevents oxidative stress-evoked DNA damage in human spermatozoa / I. Bejarano, F. Monllor, A.M. Marchena [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2014. – Vol. 57, Issue 3. – P. 333–339.
413. Ferens-Sieczkowska, M. Seminal plasma glycoproteins in male infertility and prostate diseases: is there a chance for glyco-biomarkers? / M. Ferens-Sieczkowska, B. Kowalska, E. Kratz // *Biomarkers.* – 2013. – Vol. 18, № 1. – P.10-22. doi: 10.3109/1354750X.2012.719035.

414. Ferramosca, A. Bioenergetics of Mammalian Sperm Capacitation / A. Ferramosca, V. Zara // *BioMed. Res. Int.* Volume 2014. – 2014. - Article ID 902953, 8 pages; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/902953>.
415. Fisch, H. Trends in global semen parameter values / H. Fisch, S.R. Braun // *Asian J. Androl.* – 2013. – Vol. 15. – P. 169–173.
416. Frequencies of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms in a Brazilian population / A.L.Rossini, D.C.Rapozo, L.M.Amorim [et al.] // *Genet. Mol. Res.* - 2002. - №1(3).-P. 233-40.
417. Fujii, J. Redox regulation of fertilisation and the spermatogenic process. / J. Fujii, S. Tsunoda // *Asian J Androl.*- 2011.-№13(3).-P. 420–3.
- function in 589 adult men / I. Specht, G. Toft, K. Hougaard [et al.] // *Environ. Int.* – 2014. – Vol. 66. – P. 146-156.
418. Genetic and Epigenetic Mechanisms in Metal Carcinogenesis and Cocarcinogenesis: Nickel, Arsenic, and Chromium / K. Salnikow, A. Zhitkovich // *Chem. Res. Toxicol.*- 2008.-№21.-C.28-44.
419. Genetic and protein analysis of betadefensin 126 and association with success rate of intrauterin insemination / M. Hassani, M. Sabbaghian, A. Mohseni Meybodi [et al.] // *Journal of knowledge and health.* - 2014.- № 10(2). - P. 85-72.
420. Genetic Screening in Infertile Mexican Men: Chromosomal Abnormalities, Y Chromosome Deletions, and Androgen Receptor CAG Repeat Length / S. G.Marti´nez-Garza, M.C. Gallegos-Rivas, M. Vargas-Maciel [et al.] // *Journal of Andrology.*- 2008.-Vol. 29.-№6.-P. 654-660.
421. Gharagozloo, P. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy / P. Gharagozloo, R. Aitken // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, № 7. – P. 1628-1640.

422. Gibb, Z. The Paradoxical Relationship Between Stallion Fertility and Oxidative Stress / Z. Gibb, S. Lambourne, R. Aitken // *Biol. Reprod.* – 2014. – Vol. 91. –P. 77.
423. Gilliland, F.D. Effect of glutathione S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomized, placebo-controlled crossover study / F.D. Gilliland, Y. F. Li., A. Saxon, D. Diaz-Sanchez // *Lancet.* - 2004. - Vol.363. - P.119-125.
424. Glenn, D.R. The hidden impact of diabetes on male sexual dysfunction and fertility / D.R. Glenn, N. McClure, S.E. Lewis // *Hum. Fertil.(Camb.)*. - 2003. – Vol. 6(4).-P. 174–9.
425. Glutathione S-transferase polymorphisms (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and male factor infertility risk: a pooled analysis of studies / M.R. Safarinejad, F. Dadkhah, M.A. Asgari[et al.] // *Urology Journal*.-2012.- №9(3).-P. 541-8.
426. Glutathione transferase polymorphisms and risk of endometriosis associated with polychlorinated biphenyls exposure in Italian women: a gene–environment interaction / S.Vichi, E.Medda, A.M.Ingelido [et al.] // *Fertility and Sterility.* - 2012. - V. 97.-№. 5. - P. 1143-1151.
427. Glutathione-dependent reductive stress triggers mitochondrial oxidation and cytotoxicity / H. Zhang, P. Limphong, J. Pieper [et al.] // *FASEB J.* – 2012. – Vol.26. – P. 1442-1451.
428. Green Brazilian propolis effects on sperm count and epididymis morphology and oxidative stress / C. Capucho, R. Sette, F. de Souza Predes [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2012. – Vol. 50, № 11. – P. 3956–62.
429. GSH intervened spermatogenesis by oxygen free radicals- mitochondrial signaling pathway / W.-D. Zhang, T. Fu, Z. Zhang [et al.] // *Life Sci. J.* – 2014. – Vol. 11, № 4. – P. 398-403.

430. GST polymorphism: were to now? Clinical applications and functional analysis / S.L. Holley, A.A. Fryer, W. Carroll [et al.] // *Toxicology of Glutathione-S-Transferases* CRC Press, Boca Raton, FL. - 2006. - Chapter 7. - P. 129-154.
431. GSTM1, GSTT1, GSTP1 and CYP1A1 genetic polymorphisms and susceptibility to esophageal cancer in a French population: Different pattern of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma /A. Abbas, K. Delvinquiere, M. Lechevrel [et al.]// *World J. Gastroenterol.*-2004.-№23.-P. 3389-3339.
432. Guidelines on Male Infertility / A. Jungwirth, T. Diemer, G.R. Dohle [et al.] // *European Association of Urology*. - 2013.-60 p.
433. Guo, S.J. New insights about the early diagnosis of fertility impairment in varicoceles: the DNA repair gene example. / S.J. Guo, Z.J. Sun, W. Li // *Med Hypotheses*.- 2012.- №78(4).- P. 536–8.
434. Hayes, J.D. Glutathione transferases / J.D. Hayes, J.U. Flanagan, I.R. Jowsey // *Annu.Rev. Pharmacol.Toxicol.* - 2005. - Vol.45. - P.51-88.
435. Hedger, M. Regulation of activin and inhibin in the adult testis and the evidence for functional roles in spermatogenesis and immunoregulation / M. Hedger, W. Winnall // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2012. – Vol. 359, № 1-2. – P. 30-42.
436. High dietary intake of saturated fat is associated with reduced semen quality among 701 young Danish men from the general population / T. Jensen, B. Heitmann, M. Jensen [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 97. – P. 411-418.
437. Hotaling, J. Genetics of male infertility / J. Hotaling // *Urol. Clin. North Am.*-2014. – Vol. 41, № 1. – P. 1-17.

438. How the human spermatozoa sense the oocyte: a new role of SDF1-CXCR4 signalling / D. Zuccarello, A. Ferlin, A. Garolla [et al.] // *Int. J. Androl.* – 2011. – Vol. 34, № 6. – P. e554-565.
439. Howes, R. Mythology of Antioxidant Vitamins? / R. Howes // *J. Evid. Based Complem. Altern. Med.* – 2011. – Vol. 16. – P. 149-159.
440. Idiopathic male infertility is strongly associated with aberrant promoter methylation of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) / W. Wu, O. Shen, Y. Qin [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, № 11. – P. e13884.
441. Impact of Body Mass Index Values on Sperm Quantity and Quality / H.I. Kort, J.B. Massey, C.W. Elsner [et al.] // *J Androl.* - 2006.-Vol. 27(3).-P. 450–452.
442. Impact of inflammation on male fertility/O. Sarkar, J. Bahrainwala, S. Chandrasekaran [et al.] // *Front Biosci (Elite Ed).*-2011.-№3.-P. 89–95.
443. Impact of seminal trace element and glutathione levels on semen quality of Tunisian infertile men / F. Atig, M. Raffa, B. Habib [et al.] // *BMC Urol.* – 2012. -Vol. 12. – P. 6.
444. In vivo actions of the Sertoli cell glucocorticoid receptor / R. Hazra, D. Upton, M. Jimenez [et al.] // *Endocrinology.* – 2014. – Vol. 155. – P. 1120-30.
445. Inactivation of AMPK α 1 Induces Asthenozoospermia and Alters Spermatozoa Morphology / P. Tartarin, E. Guibert, A. Toure [et al.] // *Endocrinology.* – 2012. – Vol. 153. – P. 3468-3481.
446. Increased concentrations of the oxidative DNA adduct 7,8-dihydro-8-oxo-2-deoxyguanosine in the germ-line of men with type 1 diabetes / I.M. Agbaje, C.M. McVicar, B.C. Schock [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* - 2008. – Vol. 16(3).-P. 401–409.

447. Increased sperm nuclear DNA damage in normozoospermic infertile men: a prospective study / R. Saleh, A. Agarwal, D. Nelson [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2002. – №78. – P. 313–8.
448. Indices of methylation in sperm DNA from fertile men differ between distinct geographical regions / C. Consales, G. Leter, J. Bonde, [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, № 9. – P. 2065-2072.
449. Influence of reactive oxygen species on human sperm functions and fertilizing capacity including therapeutical approaches / S.J. Chen, J. Allam, Y. Duan, G. Haidl // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 288, № 1. – P. 191-9.
450. Insulin dependent diabetes mellitus: implications for male reproductive function / I.M. Agbaje, D.A. Rogers, C.M. McVicar [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2007. – №22. – P. 1871-1877.
451. International geographic correlation study of the prevalence of disorders of male reproductive health / T. Serrano, C. Chevrier, L. Multigner [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 28, № 7. – P. 1974-1986.
452. Investigating ROS sources in male infertility: a common end for numerous pathways / G. Lavranos, M. Balla, A. Tzortzopoulou [et al.] // *Reprod. Toxicol.* – 2012. – Vol. 34, № 3. – P. 298–307.
453. Is there a place for nutritional supplements in the treatment of idiopathic male infertility? / D. Arcaniolo, V. Favilla, D. Tiscione [et al.] // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2014. – Vol. 86, № 3. – P. 164-70.
454. Joffe, M. What has happened to human fertility? / M. Joffe // *Human Reprod.* – 2010. – Vol. 25. – P. 295-307.
455. Josephy, P.D. Genetic Variations in Human Glutathione Transferase Enzymes: Significance for Pharmacology and Toxicology / P.D. Josephy // *Hum. Genomics Proteomics.* – 2010. – №. 2. – P. 1-14.

456. Jung, J. Empirical medical therapy in idiopathic male infertility: Promise or panacea? / J. Jung, J. Seo // *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2014. – Vol. 41. – P. 108-114.
457. Juyena, N. Seminal Plasma: An Essential Attribute to Spermatozoa / N. Juyena, C. Stelletta // *J. Androl.* – 2012. – Vol. 33. – P. 536-551.
458. Kashanian, J. Male Infertility / J. Kashanian, R. Brannigan // *JAMA.* – 2015. – Vol. 313. – P. 1770.
459. Kashou, A. Assessment of oxidative stress in sperm and semen / A. Kashou, R. Sharma, A. Agarwal // *Methods Mol. Biol.* – 2013. – № 927. – P. 351–61.
460. Khrunin, A. Glutathione-S-Transferase Gene Polymorphism in Russian Populations of European Part of Russia / A. Khrunin, D. V. Khokhrin, S. A. Limborska // *Article in Russian Journal of Genetics.* – 2008. – № 44(10). – P. 1241-1245.
461. Kläver, R. Bringing epigenetics into the diagnostics of the andrology laboratory: challenges and perspectives / R. Kläver, J. Gromoll // *Asian J. Androl.* – 2014. – Vol. 16. – P. 669-674.
462. Kovac, J. The use of genomics, proteomics, and metabolomics in identifying biomarkers of male infertility / J. Kovac, A. Pastuszak, D. Lamb // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99. – P. 998–1007.
463. Levant, R. Masculinity Constructs as Protective Buffers and Risk Factors for Men's Health / R. Levant, D. Wimer // *Am. J. Mens Health.* – 2014. – Vol. 8. – № 2. – P. 110-120.
464. Lewis, S. Sperm DNA tests as useful adjuncts to semen analysis / S. Lewis, I. Agbaje, J. Alvarez // *Syst. Biol. Reprod. Med.* – 2008. – № 54. – P. 111–25.

465. Life expectancy Data by country. World Health Organization.- 2015.// URL: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.688>
466. Lipinski, B. Is it oxidative or free radical stress and why does it matter? / B.Lipinski // *Oxid. Antioxid. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 5-9.
467. Localization, Distribution, and Function of the Calcium-Sensing Receptor in Sperm / F. Mendoza, C. Perez-Marin, L. Garcia-Marin [et al.] // *J. Androl.* – 2012.-Vol. 33. – P. 96-104.
468. Longitudinal changes in semen parameters in young Danish men from the Copenhagen area / E. Carlsen, S.H. Swan, J.H. Petersen, N.E. Skakkebaek // *Human Reprod.* - 2005. - Vol. 20.- №4. - P. 942–949.
469. Long-term effects of mouse intracytoplasmic sperm injection with DNA-fragmented sperm on health and behavior of adult offspring / R. Fernández-Gonzalez, P. Moreira, M. Pérez-Crespo [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2008.-№78.-P.-761–72.
470. Low amounts and high thiol oxidation of peroxiredoxins in spermatozoa from infertile men / S. Gong, M.C. San Gabriel, A. Zini [et al.] // *J Androl* 2012.- №33(6).-P. 1342–51.
471. Low amounts of mitochondrial reactive oxygen species define human sperm quality / M. Marques, A. Sousa, A. Paiva [et al.] // *Reproduction.* – 2014. – Vol.147, № 6. – P. 817-824.
472. Lu, J. Diagnosis and treatment of idiopathic semen quality abnormalities / J.Lu, Y. Huang // *Zhonghua Nan Ke Xue.* – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 3-10.
473. Lushchak, V. Adaptive response to oxidative stress: bacteria, fungi, plants and animals / Lushchak, V. // *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.* -2011. -Vol. 153.-№ 2.- P. 175–190.

474. Makarow, M. Male Reproductive Health / M. Makarow, L. Hojgaard // *Sci.Polic. Brief.* – 2010. – Vol. 40. – P. 1-12.
475. Male infertility and its causes in human / T. Miyamoto, A. Tsujimura, Y.Miyagawa [et al.] // *Adv. Urol.* - 2012; 2012:384520. doi: 10.1155/2012/384520.
476. Male obesity and alteration in sperm parameters /A.O.Hammoud, N.Wilde, M. Gibson [et al.] // *Fertil Steril.*- 2008.-Vol. 90(6).-P. 2222-5.
477. Mammalian glutathione peroxidases control acquisition and maintenance of spermatozoa integrity / E. Chabory, C. Damon, A. Lenoir [et al.] // *J. Anim. Sci.*- 2010.- 88.-P. 1321-1331.
478. Mendez, D. The potential impact of smoking control policies on future global smoking trends/ D. Mendez, O. Alshanteety, K.E. Warner // *Tob Control.*- 2013.- Vol.22(1).-P. 46-51 DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2011-050147
479. Metabolic regulation is important for spermatogenesis / L. Rato, M. Alves,S. Socorro [et al.] // *Nat. Rev. Urol.* – 2012. – Vol. 9, № 6. – P. 330-8.
480. Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men /D. Hou, X. Zhou, X. Zhong [et al.] // *Fertil Steril.* - 2013.- Aug 29. pii: S0015-0282(13)02777-5.
481. Moore, J.H. New strategies for identifying gene-gene interactions in hypertension / J.H. Moore, S.M. Williams // *Ann Med.* – 2002. – V. 34. - № 2. – P. 88-95.
482. Motsinger, A.A. Multifactor dimensionality reduction: An analysis strategy for modelling and detecting gene–gene interactions in human genetics and pharmacogenomics studies / A.A. Motsinger and M.D. Ritchie // *Hum. Gen.* - 2006. - №5.- P. 318–328.

483. Nuti, F. Gene polymorphisms mutations relevant to abnormal spermatogenesis / F. Nuti, C. Krausz // *Reprod Biomed Online*.- 2008.- №16(4).-P. 504–13.
484. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility /F.M. Lanzafame, S. La Vignera, E. Vicari, A.E. Calogero // *Reprod Biomed Online*.- 2009 .-№ 19(5).-P. 638–59.
485. Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro / O.Albert, C.Desdoits-Lethimonier, L. Lesne [et al.] // *Human reproduction*.-2013.-Vol.28(7).-P. 1890-1898 DOI: 10.1093/humrep/det112
486. Parameters of pro- and antioxidant status in ejaculate of men of fertile age /L.I. Kolesnikova, N.A. Kurashova, M.I.Dolgikh [et al.]// *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*.-2015.- Vol. 159(6).- P. 726-728.
487. Parekattil, S.J. Male infertility / S.J. Parekattil, A. Agarwal (eds.) //Springer.- 2012.- 518 p.
488. Persistent organic pollutants and male reproductive health / A.Vested, A.Giwercman, J. Bonde, Toft G.// *Asian J Androl*. -2014.-Vol. 16(1).-P. 71-80 DOI: 10.4103/1008-682x.122345
489. Phosphoinositide 3kinase signalling pathway involvement in a truncated apoptotic cascade associated with motility loss and oxidative DNA damage in human spermatozoa / A.J. Koppers, L.A. Mitchell, P. Wang [et al.] // *Biochem J*.- 2011-№436(3).-P. 687–98.
490. Poor sperm quality and advancing age are associated with increased sperm DNA damage in infertile men /J. Varshini, B.S. Srinag, G. Kalthur [et al.] // *Andrologia*.- 2012.- №44.-P. 642–9.

491. Possible involvement of arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione-S-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis / H. Baranova, M. Canis, T. Ivaschenko [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.*- 1999. - Vol. 5 (7). - P. 636-641.
492. Processed Meat Intake Is Unfavorably and Fish Intake Favorably Associated with Semen Quality Indicators among Men Attending a Fertility Clinic / M. Afeiche, A. Gaskins, P. Williams [et al.] // *Journal of Nutrition.*- 2014.- Vol. 144(7).- P. 1091-1098 DOI: 10.3945/jn.113.190173
493. Promoter variant in the catalase gene is associated with vitiligo in Chinese people / L. Liu, C. Li, J. Gao [et al.] // *J Invest Dermatol.*-2010.-Vol. 130.- P. 2647-2653.
494. Protamine 1 to protamine 2 ratio correlates with dynamic aspects of DNA fragmentation in human sperm / A. García-Peiró, J. Martínez-Heredia, M. Oliver-Bonet [et al.] // *Fertil Steril.*- 2011.-№95(1).- P. 105–9.
495. Racial and ethnic disparities in reproductive endocrinology and infertility / H.G. Huddleston, M.I. Cedars, S.H. Sohn [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* - 2010. - Vol. 202 (5). - P. 413.
496. Racial differences in self-reported infertility and risk factors for infertility in a cohort of black and white women: The CARDIA Women's Study / M.F. Wellons, C.E. Lewis, S.M. Schwartz [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2008. – Vol. 90 (5). – P. 1640.
497. Reduced fertility among overweight and obese men / M. Sallmen, D.P. Sandler, J.A. Hoppin [et al.] // *Epidemiology.*- 2006.-№17.-P. 520–23.
498. Relation of β -defensin 126 gene (DEFB126) alteration and protein expression with unexplained male infertility in Iranian population / M. Rostami Chayjan, M.

- Sabbaghian, M. Alikhani [et al.] // Arak Medical University Journal (AMUJ).- 2014.-№17(86).-P. 31-40.
499. Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis //Y.J. Wang, R.Q. Zhang, Y.J. Lin [et al.] // Reprod Biomed Online. - 2012.-№25(3).-P. 307–14.
500. Reproductive health and peculiarities of lipid peroxidation–antioxidant defense system in men of the main ethnic groups of the Baikal region/ L.I. Kolesnikova, S.I. Kolesnikov, N.A. Kurashova [et al.] //Bulletin of Experimental Biology and Medicine.- 2015. - C. 1-3.
501. Safarinejad, M.R. The association of glutathione-S-transferase gene polymorphisms (GSTM1, GSTT1 и GSTP1) with idiopathic male infertility / M.R. Safarinejad, N. Shafiei, S. Safarinejad // J Hum Genet.-2010.-Vol. 55.-№9.-P. 565-70.
502. Semen parameters in fertile US men: the Study for Future Families /Redmon J.B., Thomas W., Ma W. [et al.] // Andrology.- 2013.-№ 1(6).-P. 806–14.
503. Semen quality trends in French regions are consistent with a global change in environmental exposure /Le Moal J, Rolland M, Gorla S, Wagner V, De Crouy-Chanel P, Rigou A, De Mouzon J, Royère D. // Reproduction.- 2014.-Vol.147(4).-P. 567-574 DOI: 10.1530/rep-13-0499.
504. Semen quality, infertility and mortality in the USA /M.Eisenberg, Sh. Li, B. Behr [et al.] // Human reproduction.- 2014.-Vol.29(7).-P. 1567-1574 DOI: 10.1093/humrep/deu106
505. Serum leptin correlates in infertile oligozoospermic males /Hanafy S., Halawa F.A., Mostafa T., [et al.]// Andrologia.- 2007.-№39.-P. 177–80.

506. Shamsi, M. Evaluation of nuclear DNA damage in human spermatozoa in men opting for assisted reproduction / M. Shamsi, R. Kumar, R. Dada // *Indian J. Med. Res.*- 2008.-№127.-P. 115–23.
507. Simultaneous identification of GSTP1Ile 105→Val105 and Ala114→Val114 substitution using an amplification refractory mutation system polymerase chain reaction assay: studies in patients with asthma / A. Hemmingsen, A. Fryer, M. Hepple [et al.] // *Respiratory research.*-2001. -Vol. 2 (4). - P.255-260.
508. Special reference to the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway / L. Brokken, Y. Giwercman // *Asian J. Androl.* – 2014. – Vol. 16. – P. 89–96.
509. Sperm chromatin structure and semen quality following occupational styrene exposure / H. Kolstad, J.P. Bunde, M. Spano [et al.] // *Scand. J. Work Environ. Health.*-1999.-№1.-C. 70-73.
510. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as assessed by the sperm chromatin dispersion test in assisted reproductive technology programs: results of large prospective multicenter study / J.F. Calle, A. Muller, M. Walschaerts [et al.] // *Fertility and sterility.*-2008.-Vol.19.-№9.-P. 671-682.
511. Sperm DNA damage and male infertility / A.I. Koskimies, M. Savander, N. Ann-Marie [et al.] // *Duodecim.*- 2010.-№126(24).- P. 2837–42.
512. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique / M. Benchaib, V. Braun, J. Lornage [et al.] // *Hum. Reprod.*- 2003.-Vol.18.-№5.-P. 1023-1028.
513. Sperm DNA fragmentation in zebrafish (*Danio rerio*) and its impact on fertility and embryo viability — Implications for fisheries and aquaculture / J. Gosálvez, C. López-Fernández, A. Hermoso [et al.] // *Aquaculture.* 2014.- Vol. 433.-P. 173–182.

514. Superoxide dismutase 1 acts as a nuclear transcription factor to regulate oxidative stress resistance /C.K. Tsang , Liu Y., Thomas J., Zhang Y., Zheng X.F. Nat Commun, 2014 Mar 19, 5: 3446.
515. Supramolecular organization of the sperm plasma membrane during maturation and capacitation / R. Jones, P.S. James, L. Flowes [et al.] // Asian J. Androl.- 2007.- Vol. 9.-№ 4.- P. 438-444.
516. Swan, Sh. Response: a reanalysis of sperm density data /Sh. Swan, E. Elkin, L. Fenster // Environ Health Persp.- 1998.-№106.-P. 368—A369.
517. Swan, Sh. The question of declining sperm density revisited of 101 studies published 1934—1996 /Sh. Swan, E. Elkin, L. Fenster // Environ Health Persp.- 2000.-№108.-P. 961—966.
518. Testosterone suppresses oxidative stress via androgen receptor-independent pathway in murine cardiomyocytes / Zhang L, Wu S, Ruan Y, Hong L, Xing X, Lai W. Mol Med Rep, 2011, 4(6): 1183-8
519. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis /L. Robinson, I.D. Gallos, S.J. Conner [et al.] // Hum Reprod.- 2012.-№27(10).- P. 2908—17.
520. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men /P. Marin, S. Holmang, L. Jonsson [et al.] // Int. J. Obesity.- 1992.-№16.-P. 991—997.
521. The great debate: varicocele treatment and impact on fertility /M.A. Will, J. Swain, M. Fode [et al.] // Fertil Steril.-2011.-№95(3).-P. 841—52.
522. The Impact of Paternal and Maternal Smoking on Semen Quality of Adolescent Men / J.Axelsson, L.Rylander, A.Rignell-Hydbom [et al.] // PLoS One.-2013.-Vol.8(6):e66766 DOI: 10.1371/journal.pone0066766

523. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility: an overview /F. Lombardo, A. Sansone, F. Romanelli, [et al.] // *Asian J Androl.*-2011.- Jun 20. doi: 10.1038/aja.2010.183. [Epub ahead of print].
524. The simmet lecture: new horizons on an old landscape — oxidative stress, DNA damage and apoptosis in the male germ line / R. Aitken, G. De Iuliis, Z. Gibb, M. Baker // *Reprod. Domest. Anim.* - 2012. - Vol. 47.-№ 4. -P. 7–14.
525. The sperm epigenome: implications for the embryo / J.R. Gannon, B.R. Emery, T.G. Jenkins, D.T. Carrell // *Adv Exp Med Biol.*- 2013.- №791.- P. 53–66.
526. The organs of male reproductive system and correction of disorders in a large industrial city (Zaporozhye and Zaporozhye region) / O.A. Nikiforov, N.V. Avramenko, H.A. Lomeyko, G.V. Vachurin // *Актуальні питання фармацевтичної медичної науки та практики.* -2015. - №3(19). -С. 76-80.
527. Trans fatty acid intake is inversely related to total sperm count in young healthy men / J.Chavarro, L.Mínguez-Alarcón, J. Mendiola [et al.] // *Human reproduction.*-2014.-Vol.29(3). - P. 429-440 DOI: 10. 1093/humrep/det464
528. Tsang C.K., Liu Y., Thomas J., Zhang Y., Zheng X.F. Superoxide dismutase 1 acts as a nuclear transcription factor to regulate oxidative stress resistance. *Nat Commun.*- 2014.- №5.- P. 3446.
529. Ubiquitin-specific protease (USP26) gene alterations associated with male infertility and recurrent pregnancy loss (RPL) in Iranian infertile patients / U. Asadpor, M. Totonchi, M. Sabbaghian [et al.] // *J Assist Reprod Genet.* - 2013. - 30(7). - P. 923-31.
530. Vignini A. A study on the action of vitamin E supplementation on plasminogen activator inhibitor type 1 and platelet nitric oxide production in type 2 diabetic patients / A. Vignini, L. Nanetti, C. Moroni e.a. // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2008. – 18(1). – P.15-22.

531. Wen J.C. The role of Vitamin E in the Treatment of Male Inferrtility / J.C. Wen // Nutrition Bytes. – 2006. – Vol. 11, №1. – P. 1–6.
532. Zhang, H. Glutathione synthesis and its role in redox signaling. In Seminars in cell & developmental biology / H. Zhang, H.J. Forman // Semin Cell DevBiol. - 2012. - Vol. 23 (7). - P. 722-728.
533. Zini, A. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? / A. Zini, Al.Hathal N. // Asian J Androl.- 2011-№13(3).-P. 374–81.
534. Zini, A. Sperm chromatin: biological and clinical application in male infertility and assisted reproduction / A. Zini, A. Agarwal (eds.) // Springer.- 2011.- 512 p.
535. 4977-bp mitochondrial DNA deletion in infertile patients with varicocele / N.G. Gashti, Z. Salehi, A.H. Madani, S.T. Dalivandan // Andrologia.- 2013, Feb 20 [Epubaheadofprint].

Приложение

Таблица 1 - Показатели процесса липопероксидации и антиоксидантной защиты в сыворотке крови и эякуляте у европеоидов, носителей разных полиморфизмов гена *GSTP1(Ile105Val)* ($M \pm \sigma$)

Показатели	Фертильные		Инфертильные	
	<i>Ile/Ile</i>	<i>Ile/Val</i>	<i>Ile/Ile</i>	<i>Ile/Val</i>
Сыворотка крови				
Дв.св. (усл.ед.)	3,16±0,72	3,11±0,82	2,37±0,85	2,23,3±0,81
ДК (мкмоль/л)	2,08±0,71	2,14±0,86	1,46±0,74	1,59±0,87
КД и СТ (усл.ед.)	0,37±0,19	0,43±0,24	0,36±0,28	0,39±0,33
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,06±0,75	1,04±0,86	1,03±0,59	1,12±0,74
Общая АОА (усл. ед.)	14,85±4,92	18,64±4,69*	15,66±5,65	16,13±5,45
СОД (усл. ед.)	1,77±0,07	1,77±0,08	1,68±0,24	1,67±0,25
α -токоферол (мкмоль/л)	11,23±4,12	11,13±4,03	8,56±3,04	8,12±3,08
Ретинол (мкмоль/л)	0,75±0,32	0,71±0,32	0,54±0,24	0,51±0,26
GSH (ммоль/л)	2,06±0,27	2,04±0,28	1,71±0,21	1,84±0,25*
GSSG (ммоль/л)	1,94±0,47	1,98±0,57	1,89±0,29	1,86±0,28
GPO (мкмоль/мин*л)	517,07±308,9	497,95±278,2	157,8±85,99	174,9±114,7
GST (мкмоль/мин*л)	845,39±533,5	824,87±612,9	878,4±706,09	916±750,7
GR (мкмоль/мин*л)	1438,27±856,5	1542,02±956,5	641,5±347,9	513,6±352,6*
Эякулят				
Дв.св. (усл.ед.)	2,01±1,39	2,06±1,27	2,47±1,24	2,43 ±1,25
ДК (мкмоль/л)	1,21±0,93	1,13±0,83	1,55±0,82	1,45±0,82
КД и СТ (усл.ед.)	0,78±0,65	0,77±0,57	1,18±1,08	1,15±0,55
ТБК-АП	1,04±0,59	1,11±0,69	1,23±0,64	1,31±0,71

(мкмоль/л)				
Общая АОА (усл. ед.)	4,24±3,66	3,39±2,5	4,94±2,23	5,1±2,1
СОД (усл. ед.)	1,41±0,29	1,41±0,40	1,51±0,29	1,39±0,24*
α-токоферол (мкмоль/л)	3,46±2,11	3,44±2,14	2,96±1,18	2,92±1,08
GSH (ммоль/л)	1,91±0,88	1,93±1,15	1,48±0,54	1,36±0,44
GSSG (ммоль/л)	1,73±0,73	1,82±0,92	2,45±1,48	1,99±1,20
GPO (мкмоль/мин*л)	81,88±54,9	61,95±35,33*	50,36±19,46	51,4±17,7
GST (мкмоль/мин*л)	445,18±424,5	520,48±464,03	614,2±602,8	732,0±716,6
GR (мкмоль/мин*л)	1215,96±1166,2	15221,27±1016,1	713,7±461,5	764,9±523,9

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – W test) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – S test)).

Таблица 2 - Показатели процесса липопероксидации и антиоксидантной защиты в сыворотке крови и эякуляте у европеоидов, носителей разных полиморфизмов гена GSTP1(Ala114Val)(M ± σ)

Показатели	Фертильные		Инфертильные	
	<i>Ala/Ala</i>	<i>Ala/Val</i>	<i>Ala/Ala</i>	<i>Ala/Val</i>
Сыворотка крови				
Дв.св. (усл.ед.)	3,11±0,75	3,73±0,85	2,34±0,88	2,27±0,70
ДК (мкмоль/л)	2,04±0,71	2,53±1,06*	1,51±0,80	1,48±0,75
КД и СТ (усл.ед.)	0,40±0,21	0,38±0,23	0,38±0,30	0,33±0,29
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,06±0,81	1,04±0,79	1,02±0,62	1,16±0,72
Общая АОА (усл. ед.)	16,51±5,14	17,26±5,39	15,43±5,59	17,08±5,39
СОД (усл. ед.)	1,77±0,07	1,75±0,07	1,69±0,24	1,66±0,25
α-токоферол (мкмоль/л)	11,27±4,11	10,58±3,79	8,72±3,05	7,43±2,87*

Ретинол (мкмоль/л)	0,73±0,32	0,69±0,32	0,52±0,24	0,53±0,29
GSH (ммоль/л)	2,05±0,27	2,03±0,25	1,75±0,23	1,75±0,23
GSSG (ммоль/л)	1,96±0,53	1,90±0,46	1,90±0,28	1,84±0,32
GPO (мкмоль/мин*л)	506,6±296,4	508,6±287,6	151,4±64,2	202,7±156,9*
GST (мкмоль/мин*л)	864,5±569,2	651,0±549,6	867,3±706,1	968,2±764,6
GR (мкмоль/мин*л)	1452,8±886,2	1700,0±999,5	602,3±355,3	586,6±352,4
Эякулят				
Дв.св. (усл.ед.)	2,02±1,35	2,15±1,28	2,45±1,27	2,44±1,15
ДК (мкмоль/л)	1,18±0,89	1,12±0,86	1,54±0,81	1,43±0,82
КД и СТ (усл.ед.)	0,80±0,63	0,64±0,52	1,16±0,58	1,17±0,59
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,05±0,63	1,21±0,68	1,26±0,65	1,23±0,71
Общая АОА (усл. ед.)	3,79±3,04	4,22±4,13	5,08±2,10	4,72±2,42
СОД (усл. ед.)	1,39±0,35	1,49±0,27	1,49±0,28	1,38±0,29*
α-токоферол (мкмоль/л)	3,39±2,12	3,83±2,06	2,91±1,14	3,04±1,15
GSH (ммоль/л)	1,98±1,05	1,54±0,62	1,42±0,48	1,51±0,60
GSSG (ммоль/л)	1,79±0,86	1,58±0,54	1,49±0,65	1,68±0,59
GPO (мкмоль/мин*л)	74,3±49,9	62,2±28,5	52,3±18,8	45,6±17,9
GST (мкмоль/мин*л)	501,8±493,6	339,1±280,3	674,6±661,0	586,0±525,4
GR (мкмоль/мин*л)	1313,8±1156,2	1633,5±1233,3	738,9±507,3	705,1±395,3

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – Wtest) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – Stest)).

Таблица 3 - Показатели процесса липопероксидации и антиоксидантной защиты в сыворотке крови и эякуляте у европеоидов, носителей разных полиморфизмов гена *GSTT1*(M ± σ)

Показатели	Фертильные		Инфертильные	
	<i>GSTT1(+)</i>	<i>GSTT1(0)</i>	<i>GSTT1(+)</i>	<i>GSTT1(0)</i>
Сыворотка крови				
Дв.св. (усл.ед.)	3,21±0,76	2,68±0,68*	2,35±0,86	2,25±0,81
ДК (мкмоль/л)	2,14±0,81	1,91±0,61	1,53±0,80	1,44±0,75
КД и СТ (усл.ед.)	0,39±0,21	0,42±0,29	0,38±0,32	0,34±0,26
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,03±0,78	1,21±0,98	0,99±0,59	1,24±0,72*
Общая АОА (усл. ед.)	16,08±4,87	20,06±5,79*	15,46±5,69	16,72±5,2
СОД (усл. ед.)	1,77±0,07	1,79±0,09	1,68±0,23	1,67±0,27
α-токоферол (мкмоль/л)	11,24±4,1	10,84±3,92	8,62±3,00	7,9±3,1
Ретинол (мкмоль/л)	0,73±0,32	0,74±0,30	0,56±0,27	0,45±0,15*
GSH (ммоль/л)	2,05±0,28	2,05±0,26	1,78±0,23	1,68±0,23*
GSSG (ммоль/л)	1,95±0,51	2,02±0,59	1,88±0,28	1,89±0,31
GPO (мкмоль/мин*л)	521,4±297,2	413,7±262,6	147,9±63,2	203,9±145,4*
GST (мкмоль/мин*л)	899,2±576,6	429,4±284,5*	912,9±736,5	834,9±677,5
GR (мкмоль/мин*л)	1528,5±881,8	1214,1±1008,5	561,0±349,4	695,6±349,5*
Эякулят				
Дв.св. (усл.ед.)	2,05±1,32	1,90±1,47	2,42±1,20	2,54±1,34
ДК (мкмоль/л)	1,16±0,85	1,26±1,12	1,50±0,81	1,54±0,84
КД и СТ (усл.ед.)	0,77±0,6	0,82±0,74	1,17±0,61	1,16±0,50
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,01±0,59	1,49±0,75*	1,23±0,61	1,30±0,78
Общая АОА (усл. ед.)	3,74±2,95	4,51±4,03	5,16±2,15	4,54±2,22
СОД (усл. ед.)	1,42±0,33	1,35±0,45	1,47±0,31	1,47±0,23
α-токоферол (мкмоль/л)	3,34±1,93	4,14±3,06	3,00±1,17	2,8±1,05
GSH (ммоль/л)	1,98±1,04	1,52±0,60	1,43±0,50	1,44±0,54

GSSG (ммоль/л)	1,80±0,85	1,54±0,59	2,18±1,74	2,61±1,91
GPO (мкмоль/мин*л)	72,8±46,6	71,9±56,35	50,62±18,75	51,0±19,28
GST (мкмоль/мин*л)	507,7±418,9	301,2±199,4	729,3±687,4	459,0±408,1*
GR (мкмоль/мин*л)	1403,4±1326,4	1057,5±970,8	719,3±486,2	760,9±476,1

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – Wtest) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – Stest)).

Таблица 4 - Показатели процесса липопероксидации и антиоксидантной защиты в сыворотке крови и эякуляте у европеоидов, носителей разных полиморфизмов гена *GSTM1* (M ± σ)

Показатели	Фертильные		Инфертильные	
	<i>GSTM1</i> (+)	<i>GSTM1</i> (0)	<i>GSTM1</i> (+)	<i>GSTM1</i> (0)
Сыворотка крови				
Дв.св. (усл.ед.)	3,24±0,78	3,07±0,75	2,40±0,81	2,24±0,86
ДК (мкмоль/л)	2,20±0,71	2,04±0,83	1,59±0,82	1,41±0,74
КД и СТ (усл.ед.)	0,39±0,19	0,40±0,24	0,41±0,31	0,33±0,28
ТБК-АП (мкмоль/л)	0,99±0,73	1,10±0,86	0,91±0,63	1,19±0,62*
Общая АОА (усл.ед.)	18,23±4,32	15,42±5,42*	15,34±6,12	16,29±4,96
СОД (усл. ед.)	1,75±0,07	1,78±0,07	1,70±0,24	1,66±0,25
α-токоферол (мкмоль/л)	11,07±4,11	11,26±4,05	8,56±3,34	8,26±2,74
Ретинол (мкмоль/л)	0,73±0,32	0,73±0,32	0,54±0,25	0,52±0,24
GSH (ммоль/л)	2,03±0,27	2,07±0,28	1,80±0,24	1,70±0,21*
GSSG (ммоль/л)	1,91±0,55	1,99±0,49	1,85±0,26	1,92±0,31
GPO (мкмоль/мин*л)	562,9±276,9	465,7±301,45	150,75±62,7	176,2±120,2
GST (мкмоль/мин*л)	593,8±363,4	1013,5±626,6*	969,4±740,9	813,8±693,1

GR (мкмоль/мин*л)	1679,3±926,5	1344,5±862,3	611,8±362,5	585,6±346,4
Эякулят				
Дв.св. (усл.ед.)	2,12±1,39	1,96±1,30	2,38±1,26	2,53±1,22
ДК (мкмоль/л)	1,27±0,93	1,09±0,84	1,48±0,82	1,53±0,82
КД и СТ (усл.ед.)	0,81±0,65	0,76±0,58	1,16±0,57	1,17±0,59
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,03±0,51	1,10±0,72	1,28±0,65	1,23±0,68
Общая АОА (усл. ед.)	4,37±3,22	3,47±3,14	5,00±2,27	4,98±2,10
СОД (усл. ед.)	3,00±1,71	1,42±0,38	1,48±0,27	1,46±0,30
α-токоферол (мкмоль/л)	1,40±0,29	3,78±2,32	2,97±1,16	2,92±1,13
GSH (ммоль/л)	1,89±1,07	1,94±0,97	1,39±0,48	1,47±0,54
GSSG (ммоль/л)	1,74±0,77	1,79±0,87	2,12±1,69	2,48±2,36
GPO (мкмоль/мин*л)	70,9±48,27	73,9±47,7	51,18±17,62	50,27±20,07
GST (мкмоль/мин*л)	395,2±332,3	542,1±527,6	736,3±664,3	572,2±533,7
GR (мкмоль/мин*л)	1266,0±1224,9	1423,5±1351,5	704,0±516,8	757,5±447,2

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – Wtest) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – Stest)).

Таблица 5 - Показатели процесса липопероксидации и антиоксидантной защиты в сыворотке крови и эякуляте у монголоидов, носителей разных полиморфизмов гена *GSTP1(Ile105Val)* ($M \pm \sigma$)

Показатели	Фертильные		Инфертильные	
	<i>Ile/Ile</i>	<i>Ile/Val</i>	<i>Ile/Ile</i>	<i>Ile/Val</i>
Сыворотка крови				
Дв.св. (усл.ед.)	2,48±0,68	2,76±0,83	2,39±1,06	2,39±1,15
ДК (мкмоль/л)	2,07±0,73	2,33±0,67	1,59±0,66	1,57±0,83

КД и СТ (усл.ед.)	0,43±0,26	0,46±0,25	0,51±0,36	0,48±0,39
ТБК-АП (мкмоль/л)	0,69±0,39	0,83±0,49	1,02±0,46	1,21±0,59*
Общая АОА (усл. ед.)	8,84±4,05	14,53±5,65*	12,36±3,85	12,67±4,61
СОД (усл. ед.)	1,83±0,04	1,83±0,06	1,68±0,14	1,69±0,17
α-токоферол (мкмоль/л)	8,56±2,65	8,87±3,46	8,80±2,97	9,06±2,87
Ретинол (мкмоль/л)	0,47±0,17	0,57±0,29	0,73±0,33	0,63±0,28
GSH (ммоль/л)	1,95±0,19	1,98±0,19	1,82±0,29	1,77±0,22
GSSG (ммоль/л)	2,09±0,38	2,02±0,34	2,03±0,34	2,04±0,31
GPO (мкмоль/мин*л)	496,6±201,6	572,2±185,8	193,6±117,8	202,8±139,4
GST (мкмоль/мин*л)	770,3±734,7	1052,5±874,7	919,9±871,7	1170,1±1001,1
GR (мкмоль/мин*л)	1314,5±997,2	1361,2±1097,7	844,9±555,6	1033,1±554,4*
Эякулят				
Дв.св. (усл.ед.)	2,43±0,86	2,83±0,98	2,55±1,19	2,58±1,13
ДК (мкмоль/л)	1,42±0,76	1,67±0,57	1,33±0,68	1,47±0,71
КД и СТ (усл.ед.)	1,04±0,59	1,12±0,50	1,30±0,58	1,21±0,58
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,12±0,71	1,16±0,64	1,06±0,52	1,21±0,59
Общая АОА (усл. ед.)	3,77±2,41	5,01±3,64	5,06±2,74	5,21±2,84
СОД (усл. ед.)	1,47±0,33	1,49±0,22	1,51±0,23	1,52±0,21
α-токоферол (мкмоль/л)	3,57±2,44	3,59±2,40	3,00±1,12	3,09±1,22
GSH (ммоль/л)	1,69±0,86	2,23±0,72*	1,45±0,40	1,46±0,45
GSSG (ммоль/л)	1,49±0,66	1,99±0,91*	2,36±1,30	1,98±1,16
GPO (мкмоль/мин*л)	57,2±48,4	50,2±27,9	46,6±19,6	46,3±22,3
GST (мкмоль/мин*л)	968,5±762,7	697,8±691,2	733,4±678,9	865,5±788,0
GR (мкмоль/мин*л)	913,5±854,2	593,5±359,4	603,6±369,2	622,3±317,5

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – Wtest) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – Stest)).

Таблица 6 - Показатели процесса липопероксидации и антиоксидантной защиты в сыворотке крови и эякуляте у монголоидов, носителей разных полиморфизмов гена *GSTP1(Ala114Val)* ($M \pm \sigma$)

Показатели	Фертильные		Инфертильные	
	<i>Ala/Ala</i>	<i>Ala/Val</i>	<i>Ala/Ala</i>	<i>Ala/Val</i>
Сыворотка крови				
Дв.св. (усл.ед.)	2,55±0,76	2,75±0,68	2,42±1,11	1,91±0,79
ДК (мкмоль/л)	2,18±0,73	2,12±0,73	1,61±0,73	1,25±0,63
КД и СТ (усл.ед.)	0,44±0,26	0,40±0,25	0,50±0,37	0,42±0,34
ТБК-АП (мкмоль/л)	0,75±0,45	0,69±0,38	1,07±0,49	1,47±0,68*
Общая АОА (усл. ед.)	10,59±5,36	12,29±5,63	12,48±4,18	12,59±3,81
СОД (усл. ед.)	1,83±0,05	1,81±0,05	1,68±0,14	1,69±0,26
α-токоферол (мкмоль/л)	8,63±2,75	8,84±3,95	9,07±2,91	6,03±0,97*
Ретинол (мкмоль/л)	0,52±0,22	0,51±0,27	0,69±0,33	0,61±0,18
GSH (ммоль/л)	1,95±0,18	2,05±0,21	1,79±0,27	1,84±0,21
GSSG (ммоль/л)	2,05±0,32	2,18±0,55	2,04±0,34	1,96±0,14
GPO (мкмоль/мин*л)	522,9±197,1	527,2±212,7	198,9±128,9	168,8±61,74
GST (мкмоль/мин*л)	848,6±817,1	983,4±681,5	1024,5±1001,9	889,5±734,9
GR (мкмоль/мин*л)	1345,3±1048,2	1262,8±951,7	929,8±559,3	717,1±585,0
Эякулят				
Дв.св. (усл.ед.)	2,46±0,91	3,13±0,79*	2,62±1,16	1,68±0,99*
ДК (мкмоль/л)	1,45±0,71	1,81±0,65	1,42±0,69	0,89,0,53*

КД и СТ (усл.ед.)	1,05±0,59	1,16±0,36	1,28±0,59	1,12±0,57
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,18±0,71	0,90±0,45	1,11±0,53	1,29±0,88
Общая АОА (усл. ед.)	4,03±2,52	5,14±4,53	5,20±2,80	3,82±2,02
СОД (усл. ед.)	1,47±0,29	1,48±0,29	1,51±0,22	1,54±0,24
α-токоферол (мкмоль/л)	3,77±2,49	2,68±1,83	3,02±1,15	3,34±1,32
GSH (ммоль/л)	1,75±0,82	2,56±0,69*	1,45±0,42	1,41±0,44
GSSG (ммоль/л)	1,71±0,83	1,51±0,59	2,26±2,01	1,45±0,17
GPO (мкмоль/мин*л)	56,2±45,3	47,3±19,5	47,7±20,61	26,3±3,53*
GST (мкмоль/мин*л)	817,1±744,6	685,8±628,8	785,2±724,1	774,4±757,4
GR (мкмоль/мин*л)	762,3±704,0	977,3±865,8	613,2±358,6	571,8±88,4

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – Wtest) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – Stest)).

Таблица 7 - Показатели процесса липопероксидации и антиоксидантной защиты в сыворотке крови и эякуляте у монголоидов, носителей разных полиморфизмов гена *GSTT1* ($M \pm \sigma$)

Показатели	Фертильные		Инфертильные	
	<i>GSTT1</i> (+)	<i>GSTT1</i> (0)	<i>GSTT1</i> (+)	<i>GSTT1</i> (0)
Сыворотка крови				
Дв.св. (усл.ед.)	2,71±0,76	2,08±0,39*	2,41±1,15	2,35±0,99
ДК (мкмоль/л)	2,23±0,72	1,90±0,67	1,62±0,79	1,54±0,60
КД и СТ (усл.ед.)	0,45±0,27	0,35±0,18	0,50±0,38	0,49±0,36
ТБК-АП (мкмоль/л)	0,73±0,44	0,78±0,39	1,05±0,48	1,18±0,56
Общая АОА (усл. ед.)	10,98±5,25	10,45±6,25	12,49±4,24	12,34±3,98
СОД (усл. ед.)	1,83±0,06	1,82±0,02	1,68±0,14	1,68±0,17

α -токоферол (мкмоль/л)	8,49±2,83	9,40±3,44	8,94±2,87	8,79±3,08
Ретинол (мкмоль/л)	0,51±0,22	0,55±0,24	0,69±0,31	0,70±0,33
GSH (ммоль/л)	1,98±0,17	1,93±0,27	1,76±0,23	1,89±0,32*
GSSG (ммоль/л)	2,05±0,34	2,13±0,49	2,01±0,30	2,07±0,36
GPO (мкмоль/мин*л)	507,5±208,7	593,2±126,5	189,0±121,9	212,3±134,7
GST (мкмоль/мин*л)	947,4±829,3	545,2±512,3	971,1±897,1	1045,7±982,1
GR (мкмоль/мин*л)	1311,6±1072,4	1415,8±826,3	895,8±528,6	936,2±605,5
Эякулят				
Дв.св. (усл.ед.)	2,68±0,88	2,11±0,99	2,47±1,09	2,74±1,3
ДК (мкмоль/л)	1,54±0,72	1,41±0,67	1,36±0,65	1,41±0,77
КД и СТ (усл.ед.)	1,06±0,58	1,09±0,49	1,26±0,62	1,26±0,52
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,16±0,74	1,04±0,37	1,11±0,53	1,15±0,60
Общая АОА (усл. ед.)	4,01±2,99	5,13±2,63	5,50±2,99	4,46±2,22*
СОД (усл. ед.)	1,49±0,28	1,38±0,33	1,52±0,23	1,51±0,22
α -токоферол (мкмоль/л)	3,74±2,57	2,92±1,44	3,09±1,19	2,96±1,11
GSH (ммоль/л)	1,91±0,84	1,81±0,93	1,46±0,43	1,43±0,39
GSSG (ммоль/л)	2,13±0,38	1,82±0,14*	2,33±2,12	2,02±1,32
GPO (мкмоль/мин*л)	57,4±45,5	43,2±19,5	46,1±20,8	47,6±20,4
GST (мкмоль/мин*л)	785,7±739,3	834,1±679,5	905,2±766,4	541,6±517,7*
GR (мкмоль/мин*л)	837,4±771,6	632,9±506,6	599,7±331,1	632,9±385,7

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – Wtest) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – Stest)).

Таблица 8 - Показатели процесса липопероксидации и антиоксидантной защиты в сыворотке крови и эякуляте у монголоидов, носителей разных полиморфизмов гена *GSTM1* ($M \pm \sigma$)

Показатели	Фертильные		Инфертильные	
	<i>GSTM1</i> (+)	<i>GSTM1</i> (0)	<i>GSTM1</i> (+)	<i>GSTM1</i> (0)
Сыворотка крови				
Дв.св. (усл.ед.)	2,57±0,69	2,59±0,82	2,45±1,05	2,33±1,14
ДК (мкмоль/л)	2,12±0,81	2,23±0,59	1,56±0,69	1,61±0,77
КД и СТ (усл.ед.)	0,46±0,28	0,41±0,23	0,49±0,35	0,51±0,39
ТБК-АП (мкмоль/л)	0,72±0,39	0,77±0,48	1,03±0,59	1,16±0,42
Общая АОА (усл. ед.)	10,81±5,21	10,96±5,71	12,27±4,23	12,61±4,06
СОД (усл. ед.)	1,83±0,06	1,83±0,05	1,68±0,14	1,68±0,15
α-токоферол (мкмоль/л)	8,36±2,94	9,04±2,96	9,37±2,96	8,42±2,85*
Ретинол (мкмоль/л)	0,54±0,28	0,48±0,14	0,71±0,31	0,67±0,32
GSH (ммоль/л)	1,98±0,18	1,95±0,20	1,78±0,25	1,82±0,29
GSSG (ммоль/л)	2,08±0,41	2,05±0,32	2,00±0,29	2,05±0,35
GPO (мкмоль/мин*л)	490,3±205,3	563,9±184,4	181,3±123,7	213,0±128,3
GST (мкмоль/мин*л)	1004,9±904,9	710,2±607,6	1089,9±1008,1	906,5±793,4
GR (мкмоль/мин*л)	1331,8±1082,6	1330,5±971,7	878,8±589,3	940,9±521,8
Эякулят				
Дв.св. (усл.ед.)	2,47±0,88	2,68±0,97	2,60±1,23	2,53±1,11
ДК (мкмоль/л)	1,35±0,63	1,71±0,63	1,41±0,70	1,34±0,68
КД и СТ (усл.ед.)	0,99±0,53	1,15±0,59	1,24±0,63	1,28±0,54
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,23±0,83	1,02±0,42	1,09±0,52	1,15±0,59
Общая АОА (усл. ед.)	4,21±2,74	4,23±3,21	5,31±2,82	4,95±2,74

СОД (усл. ед.)	1,49±0,27	1,46±0,32	1,49±0,24	1,53±0,21
α-токоферол (МКМОЛЬ/Л)	4,40±2,84	2,59±1,16*	3,22±1,29	2,86±0,98
GSH (ММОЛЬ/Л)	1,89±0,85	1,88±0,85	1,48±0,44	1,42±0,40
GSSG (ММОЛЬ/Л)	1,68±0,88	1,67±0,69	2,55±1,78	1,89±0,78
GPO (МКМОЛЬ/МИН*Л)	49,7±27,2	60,8±55,0	47,2±19,9	46,1±21,4
GST (МКМОЛЬ/МИН*Л)	888,7±759,0	681,4±603,5	890,0±750,7	664,1±572,6*
GR (МКМОЛЬ/МИН*Л)	723,0±591,9	890,3±771,6	576,1±358,3	646,3±340,8

Примечание: *- статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – Wtest) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – Stest)).