

## ЛИТЕРАТУРНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 616.697 -092:577.2:616-098

### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

**Павлов В.Н., Галимова Э.Ф., Терезулов Б.Ф., Кайбышев В.Т., Галимов Ш.Н.**

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

1450000, Уфа, Ленина, д. 3, тел: (917)4689408,

Эл.почта: pavlov@bashgmu.ru, efgalimova@mail.ru, nisufa@mail.ru,

kaf.mpz-mk@yandex.ru, sngalim@mail.ru

**Резюме.** В обзоре на основе собственных и литературных данных рассмотрены молекулярные и метаболические предпосылки развития идиопатического бесплодия у мужчин, раскрыты ключевые особенности обмена веществ и энергии в эякуляте, описаны причинно-следственные связи между параметрами метаболизма семенной плазмы и морфофункциональными характеристиками сперматозоидов, нарушение которых сопровождается снижением фертилизационного потенциала. Обосновывается необходимость расширения научных исследований в этой области с целью оптимизации поиска молекулярных мишеней и разработки таргетной терапии мужской инфертильности.

**Ключевые слова:** идиопатическое бесплодие, сперма, обмен веществ, маркеры фертильности, цитокины.

### MOLECULAR AND METABOLIC ASPECTS OF MALE INFERTILITY

**Pavlov V.N., Galimova E.F., Teregulov B.F., Kaybishev V.T., Galimov Sh.N.**

Bashkir State Medical University, Ufa

**Abstract.** In a review on the basis of own and literary data the molecular and metabolic conditions of idiopathic infertility in men are considered. Key features of the metabolism and energy in the ejaculate are revealed. Cause-and-effect relationship between the parameters of seminal plasma metabolism and morphofunctional characteristics of spermatozoa, the violation of which is accompanied by a reduction in fertility potential are described. The necessity of increasing scientific research in this field in order to optimize the search of molecular targets and the development of targeted therapy of male infertility is substantiated.

**Key words:** idiopathic infertility, sperm, metabolism, fertility markers, cytokines.

**Введение.** Охрана мужского здоровья – сравнительно новая и активно развивающаяся область медицины, сфера интересов которой не ограничивается эректильной дисфункцией и заболеваниями предстательной железы. Здоровье мужчины подразумевает широкое осмысление всех сторон его существования, включая выбор образа жизни, взаимодействие с окружающей средой и отношение к медицине [1, 2]. Эта новая парадигма следует из факта, что высокий со-

циальный статус мужчин практически не отражается на их здоровье, они имеют более высокие показатели смертности, чем женщины, и отстают от них по продолжительности жизни [3, 4]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о снижении фертильности мужчин в разных регионах, особенно в Восточной Европе [5-7]. Отмечено уменьшение показателей репродуктивной функции мужчин в азиатских странах [8, 9]. Аналогичные явления характерны и для российских мужчин, у которых обнаружено не только изменение качества эякулята, но и дефицит андрогенов [10, 11].

**Этиопатогенез.** Дисфункция сперматозоидов – самая частая причина бесплодия, которое затрагивает приблизительно одного из 15 мужчин [12]. Это более высокая доля населения по сравнению с другими распространенными заболеваниями, такими, как например, сахарный диабет, т.е. мужская субфертильность представляет собой глобальную проблему [13]. Основными причинами бесплодия являются особенности образа жизни и труда, а также наследственная предрасположенность. Нарушение репродуктивного статуса имеет неблагоприятные последствия для здоровья в целом, так как у мужчин с низким качеством эякулята отмечено увеличение смертности и уменьшение продолжительности жизни. У индивидов с двумя или более аномальными параметрами спермы риск преждевременной смерти увеличивался в 2,3 раза по сравнению с мужчинами с нормальной спермой [14]. С этих позиций качество спермы рассматривается как фундаментальный биомаркер мужского здоровья [15].

Идиопатические нарушения детородной функции у мужчин, которые остаются *Terra incognita* репродуктивной медицины и составляют от 30 до 75 % всех регистрируемых случаев infertility [16], часто сопряжены с генетическими аномалиями и индуцируются (модифицируются) внешними воздействиями – ксенобиотиками, стрессом, физическими и биологическими агентами. При этом идентичные средовые влияния в зависимости от эпи(генетических) особенностей организма могут либо отразиться на фертильности, либо нет. Определенную лепту вносит гетерогенность и физиолого-биохимические особенности компонентов мужской репродуктивной системы, находящихся за гемато-

тестикулярным барьером – сперматогенных клеток, эпителиоцитов эпидидимиса, клеток Сертоли и Лейдига.

Полногеномный анализ ДНК сперматозоидов показал, что каждая половая клетка несет порядка 30 мутаций, отличных от соматической клетки, а около 3% сперматозоидов вообще не имеет полного набора хромосом [17]. В мужских гаметах мутации происходят в 4-5 чаще, чем в женских. Тем не менее, вклад генетических причин в снижение мужской репродуктивной функции не превышает 10% [18]. С другой стороны, многообразие и различная природа повреждающих факторов, а также стохастический характер их влияния, формируют мозаичную картину репродуктивной патологии.

В известном смысле ситуацию в современной сперматологии можно охарактеризовать как методологический тупик, когда классические жестко регламентированные подходы, основанные на микроскопии и рутинных биохимических анализах, практически себя исчерпали и подвергаются обоснованной критике, а инновационные разработки на базе геномики и протеомики еще очень далеки от совершенства [19]. Тривиальный анализ спермы, который более 50 лет представлял собой краеугольный камень верификации оплодотворяющей способности, теряет былое значение, поскольку он дает минимум информации при идиопатическом бесплодии, частой формы репродуктивной патологии.

Одной из причин замедления темпов прогресса в области диагностики бесплодия является то, что понимание базисных механизмов жизнедеятельности зрелых сперматозоидов все еще ограничено. Главным образом это касается молекулярных основ фертильности, расшифровки всей совокупности взаимодействий между химическими соединениями, которые вовлечены в реализацию функции воспроизводства. В частности, полный список белков, специфичных для сперматозоидов, объединяет 6198 различных структур, около 30% которых экспрессируется в яичках [20]. Эти белки относятся к различным клеточным процессам, включая основные метаболические пути, апоптоз, клеточный цикл, мейоз и трансмембранный перенос.

Не меньшее внимание необходимо уделять другим аспектам физиологии и патологии эякулята, связанным с углеводным, липидным, энергетическим обменом в семенной плазме и сперматозоидах, т.е. вопросам гликомики, липидомики, метаболомики и т.п. Однако механическое изучение молекулярного пейзажа эякулята без учета особенностей взаимодействия множества химических веществ в норме и патологии, представляющее само по себе весьма серьезную и еще далеко не решенную задачу, вряд ли способно приблизить к пониманию истинных предпосылок развития бесплодия неясного генеза.

Исследование в семенной плазме и сперматозоидах более 100 индивидуальных соединений различной природы – метаболитов, ферментов, гормонов, цитокинов, хемокинов, адипокинов, ростовых факторов, нуклеотидов, макроэргов, катионов, вторичных мессенджеров и приоритетных ксенобиотиков с определением содержания и анализом характера и направления взаимосвязей между ними выявило ключевые молекулярные детерминанты дисфункции эякулята, лежащие в основе идиопатического бесплодия [21].

Основными особенностями метаболического профиля микроокружения сперматозоидов явились снижение концентрации общего белка на фоне увеличения уровня мочевины и креатинина как отражение катаболической перестройки реактома, энергетический дефицит, проявляющийся в убыли глюкозы, пирувата, цитрата, АТФ и гипертрофированном состоянии никотинамидных нуклеотидов, избыток гомоцистеина, лактата и свободного холестерина, грубые изменения активности большинства изученных ферментов и медиаторных систем передачи внутри- и межклеточной информации, дисбаланс адипокинов и компонентов цитокиновой сети, недостаточность молекулярных факторов фертильности – гликоделина, ингибина, мелатонина, грелина и др.

Интегральным показателем метаболического и энергетического состояния клеток и тканей является соотношение пиридиновых нуклеотидов  $[НАД^+]/[НАДН]$ . У фертильных мужчин это отношение поддерживается на очень высоком уровне, что указывает на существование в норме аэробного фенотипа эякулята как совокупности половых клеток и семенной жидкости. У

бесплодных мужчин обнаружено резкое падение значения этого параметра, т.е. переход системы пиридиновых нуклеотидов как основного интерфейса метаболических процессов в гипервосстановленное состояние [22], которое соответствует анаэробной инверсии окислительных превращений и дезадаптации обмена веществ в целом.

Это влечет за собой множество негативных последствий, поскольку окислительно-восстановительное состояние свободных никотинамидных нуклеотидов является одним из важнейших физиологических инструментов гомеостаза и индикатором интенсивности обмена веществ, а также регулятором передачи внутриклеточных сигналов в ответ на стрессорные стимулы. Осцилляции уровня  $[NAD^+]/[NADH]$  сопряжены с контролем количества и качества митохондрий, активности ионных каналов, экспрессии ферментов репарации ДНК и степени ацетилирования белков, которые, в свою очередь, связаны с такими биологическими процессами, как окислительный стресс, старение и жизненный цикл клеток [23].  $NAD^+$  используется также в качестве субстрата поли (АДФ-рибозо)-полимеразами и сиртуинами, чьи мишени и конечные продукты регулируют рост и продолжительность существования клеток. Таким образом, содержание пиридиннуклеотидов отражается на выживаемости и формах клеточной гибели сперматозоидов через несколько тесно связанных механизмов.

Одна из таких возможностей реализуется через ЛДГ, посредством которой поддерживается стабильный поток глюкозы в гликолизе и стационарные уровни лактата и пирувата. Дисбаланс в этой системе имеет место при всех вариантах infertility и обусловлен приростом лактата. Метаболизм лактата строго коррелирует с метаболизмом пирувата, который восстанавливается в ЛДГ-реакции. Этот процесс обеспечивает образование цитозольного  $NAD^+$ , необходимого для нормального течения гликолиза. ЛДГ принадлежит первостепенная роль в окислении глюкозы и биосинтезе АТФ в сперматозоидах. Уменьшение его активности может свидетельствовать об ограничении использования лактата на энергетические цели в гаметях. Кроме того, подавление ЛДГ сопровождается блокадой гликолиза из-за ингибирования регенерации  $NAD^+$ ,

кофактора глицеральдегидфосфатдегидрогеназы, центрального фермента гликолитической оксидоредукции. Спермспецифическая ЛДГ(С) ассоциирована как минимум с 27 белками, большинство из которых участвует в продукции, транспорте и потреблении АТФ, т.е. этот фермент представляет собой часть комплекса, контролирующего гомеостаз макроэргов [24]. В опубликованных ранее работах сообщалось об активации ЛДГ при некоторых формах патоспермии [25]. Эти противоречия могут быть обусловлены более глубокой альтерацией биохимических процессов при идиопатическом бесплодии.

В норме пируват в сочетании с глюкозой стимулирует гликолиз и синтез АТФ автономно от митохондриального дыхания, способствуя капацитации сперматозоидов. Окисление пирувата в митохондриях активируется малатом, однако нами установлено угнетение МДГ и снижение пирувата при бесплодии, что ограничивает осуществление этого сценария [26].

Однозначная интерпретация накопления лактата не вполне правомерна. В настоящее время происходит ревизия классических воззрений, в соответствии с которыми лактат рассматривался как метаболический тупик, а его кумуляция называлась основной предпосылкой ацидоза, декомпенсации и утомления. Гиперпродукция лактата при гипоксии является скорее исключением. Лактат как динамичный метаболит способен к перемещениям между клетками и органами, где быстро окисляется до конечных продуктов, либо превращается в пируват и реутилизируется в глюкозу. Лактат проникает через мембраны благодаря специфическим транспортным системам, т.н. монокарбоксилатным переносчикам [27]. Изоформы с низким сродством обнаруживаются в головке незрелых гамет, в то время как изоформа с высокой аффинностью экспрессируется в хвосте зрелых и незрелых сперматозоидов, что подчеркивает роль лактатного челнока в энергоснабжении сперматогенеза и эякулированных клеток. Поэтому неудивительно, что молочная кислота является предпочтительным субстратом для митохондрий сперматозоидов даже в присутствии пирувата, глюкозы и фруктозы.

Молочная кислота служит не только источником энергии для сперматозоидов и модулятором окислительно-восстановительного состояния в клеточных и

тканевых компартментах. Она также играет роль сигнальной молекулы с гормоноподобными свойствами в качестве т.н. «лактормона» [28]. Лактат регулирует активность генов монокарбоксилатных транспортеров и цепи переноса электронов, а также экспрессию соответствующих белков, выступая как индуктор обширной сети транскрипции, затрагивающей биогенез митохондрий, формируя гибкую систему экстренного реагирования на условия окружающей среды.

Лактат вмешивается в другие жизненно важные функции мужских половых клеток через образование АФК в реакции, катализируемой оксидазой NOX4, продукты которой, подобно вторичным мессенджерам, участвуют в передаче внутри- и межклеточных сигналов, а также капацитации и гиперактивации сперматозоидов [29]. Таким образом, повышение содержания молочной кислоты в спермоплазме при идиопатическом бесплодии является результирующей влияния множества системных и локальных факторов, и может отражать либо его отток из яичек, где он вовлекается в усиление окислительного фосфорилирования, либо участвует в контроле количества сперматозоидов путем апоптоза или их качества посредством АФК. Очевидно, на определенном этапе развития патологического процесса накопление лактата утрачивает адаптационный потенциал и приобретает повреждающий характер.

Другая эссенциальная энергетическая молекула для сперматозоидов – цитрат. Уровень этого стартового метаболита цикла Кребса у бесплодных мужчин снижается, несмотря на общность путей его окисления с лактатом. Лимонная кислота необходима для целого ряда биохимических превращений в гаметях как поставщик углерода и НАДФН для биосинтеза жирных кислот, стеролов и ацетилирования гистонов [30]. Кроме того, цитрат совместно с глюкозой стимулирует капацитацию за счет повышения секреции инсулина в сперматозоидах. Из представленных сведений следует, что недостаток цитрата может иметь серьезные последствия для жизнеспособности мужских половых клеток.

Естественным итогом этих событий становится дефицит АТФ, который приводит к активации некроза и торможению апоптоза, подобно действию аномальных концентраций свободных радикалов или лактата, наиболее вероятных

кандидатов на роль переключателей между этими состояниями. Поэтому убыль высокоэнергетических фосфатов может вызвать срыв естественных механизмов элиминации дефектных сперматозоидов при бесплодии. Очевидно, в мужском репродуктивном тракте АТФ выполняет защитную функцию, определяя интенсивность апоптоза герминативных клеток.

Метаболизм АТФ сопряжен с образованием и превращениями циклических нуклеотидов, в частности, цАМФ, причастным к большинству физиологических процессов, детерминирующих фертильность эякулята. В сперматозоидах цАМФ повышает скорость утилизации гексоз, является индуктором анаболических процессов, инициирует двигательную активность на этапе созревания в эпидидимисе, стимулирует и пролонгирует их прогрессивную подвижность, ингибирует преждевременную капацитацию, регулирует поступление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^{+}$  и активность протонной АТФазы в ходе акросомальной реакции и т.д. Развивающийся при бесплодии неясной этиологии дефицит цАМФ в семенной жидкости может внести существенный вклад в нарушение детородной функции, тем более что этому посреднику принадлежат неизвестные ранее ауто- и паракринные функции во внеклеточном пространстве [31].

Следует учитывать также участие в фертилизации гликоделина, мелатонина, фибронектина, ингибина, активина, гомоцистеина и других низкомолекулярных пептидных и непептидных регуляторов, которые могут отчасти дублировать друг друга, но чаще имеют неодинаковые механизмы действия, например, активируют разные изоформы аденилатциклазы или модифицируют химический состав мембран сперматозоидов и др. [32].

Рецепторы мелатонина обнаружены в яичках у многих млекопитающих, в том числе у человека [33], где этот гормон принимает участие в андрогенопоэзе и сперматогенезе, причем его концентрации сильно зависят от репродуктивной активности индивидов, что предполагает актуальность изучения этого ранее слабо охарактеризованного механизма расстройства функции воспроизводства. Мелатонин имеет два основных признака, которые выделяют его из группы других соединений с антирадикальной активностью. Во-первых, он подвергается-



ся двухэлектронному окислению в отличие от других антиоксидантов, которые связывают только один электрон. Поэтому его производные не могут поддерживать редоксцикл и служить источником генерации и утечки свободных радикалов. Во-вторых, мелатонин как амфифильная структура хорошо растворим в липидной и водной фазах и может легко проникать через гематотестикулярный барьер, обеспечивая защиту зародышевого эпителия. По нашим данным, содержание мелатонина в спермоплазме статистически значимо уменьшается у всех пациентов, что оказывает мощный проапоптозный и прооксидантный эффекты.

Следующий маркер плодовитости – гликоделин, существующий в трех изоформах, а именно S (спермальный), А (амниотический) и F (фолликулярный), сопровождает сперматозоиды на всем их пути до места оплодотворения. Гликоделин S семенной плазмы поддерживает гаметы в некапацитированном состоянии до проникновения в канал шейки матки, где он обычно удаляется. Гликоделин S реализует свои эффекты благодаря контролю агрегатного состояния мембран сперматозоидов, подавляя выход из них холестерина [34]. Удаление холестерина приводит к росту отношения фосфолипиды/холестерин, увеличению подвижности интегральных белков и активности функциональных рецепторов, модификации микрорельефа сперматозоидов и, в конечном счете, повышению текучести и проницаемости мембран, запуская капацитацию. Акцептором стерина является альбумин, который присутствует в высокой концентрации в матке и фолликулярной жидкости, но находится на низком уровне в семенной жидкости. Поэтому взаимоотношения в треугольнике гликоделин – холестерин – альбумин имеют решающее значение для исхода описываемых событий.

Оптимальным для процесса нормального оплодотворения считается содержание гликоделина в спермоплазме в пределах 50-150 мкг/мл, что выше величин, найденных нами у больных с патологией эякулята [35]. Снижение концентрации этого белка было ассоциировано с достоверным приростом уровня холестерина и выраженным трендом к увеличению альбумина. Следовательно,

можно констатировать ослабление гликоделинового надзора в цепочке «альбумин – холестерин – вязкость мембран – емкость», что является одним из атрибутов перезрелых или «старых» сперматозоидов.

Недостаточность гликоделина означает не только псевдокапациацию, но и проблемы с проникновением в яйцеклетку. Даже если оно происходит на этом фоне, то в большинстве случаев возникают многочисленные осложнения беременности: формирование функционально неполноценного плодного яйца с первичной плацентарной недостаточностью, ранние спонтанные аборт, рождение детей с грубыми пороками развития и др. Необходимо отметить, что холестерин как целевой молекулярный объект капациации может быть самостоятельным диагностическим тестом, поскольку является превалирующей липидной фракцией спермоплазмы, а его девиации обнаружены при всех вариантах идиопатического бесплодия.

Фибронектину, интегральному гликопротеину внеклеточного матрикса, принадлежит важная роль не только в разжижении сгустка семени, но и в стимуляции акросомальной реакции, регуляции выживаемости сперматозоидов в женских половых путях и межгаметных взаимодействиях [36]. Его функциональное состояние сильно зависит от размера и химической природы углеводного фрагмента, поэтому противоположный вектор сдвигов фибронектина у пациентов с нормо- и патоспермией объясняется различной степенью его гликозилирования и затруднениями белок-белковых и белок-углеводных контактов в условиях нарушенного обмена веществ в эякуляте.

Ингибин-активиновый профиль сыворотки крови и семенной жидкости также претерпевает определенные изменения. Ингибин В избирательно блокирует освобождение ФСГ из передней доли гипофиза, обладает паракринным действием в гонадах и является информативным маркером гаметогенеза, т.к. синтезируется гонадами. В то же время его уровень, в отличие от ФСГ, прямо не зависит от секреции эстрадиола и других половых стероидов, и не имеет циклических флуктуаций. Нами обнаружено статистически значимое уменьшение ингибина только в спермоплазме, поэтому при бесплодии неустановленно-

го генеза предпочтительно его определение именно в этой среде, но не крови [37].

Увеличение содержания другого представителя суперсемейства лигандов трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) – активина А – зафиксировано и в сыворотке крови, и в семенной жидкости. Этот антагонист ингибина обладает более широким диапазоном биологического действия и, возможно, большей диагностической ценностью, особенно при углубленном анализе эякулята в спорных ситуациях. Важное значение в патогенезе бесплодия имеет также баланс этих белков, который выступает необходимым условием координации гомеостатических сигналов и носит универсальный характер, независимо от типа клетки [38]. Нами продемонстрировано уменьшение величины коэффициента ингибин/активин в сыворотке крови и семенной плазме, т.е. изменение динамического равновесия в их продукции, что может внести весомую лепту в прогрессирование функциональных нарушений в яичках с последующей блокадой сперматогенеза и синтеза андрогенов.

Активин имеет широкий набор компетенций, включая контроль воспаления, фиброза и иммунитета. В клетках Сертоли активин связан с сигнальными путями, которые сопряжены с регуляцией стрессовых и воспалительных реакций, пересекающихся с классическими путями, опосредованными ФСГ. Иммунорегуляторные свойства активина предполагают, что он может быть вовлечен в поддержание привилегированного иммунного статуса тестикул. Следовательно, высокий уровень активина, выходящий за физиологические рамки, способствует аутоиммунному повреждению яичек и пролиферации в них соединительной ткани.

Несколько особняком стоят данные об относительной сохранности акрозиннового компонента комплекса протеолитических ферментов сперматозоидов. Интактность этого звена акросомального матрикса может указывать на актуализацию компенсаторных механизмов, препятствующих утрате фертилизационного потенциала. В литературе имеется тенденция к переоценке места акрозина в общей схеме оплодотворения, где ему отводится факультативная роль. Новые

факты говорят о том, что биогенез акросомы и содержание акрозина у человека четко коррелируют со стадиями сперматогенеза, т.е. акрозин выступает чувствительным и высокоспецифичным индикатором степени дифференциации клеток семяродного эпителия и может быть использован для прогноза результативности процедуры ЭКО [39].

Особую группу независимых маркеров репродуктивной функции формируют цитокины и родственные соединения – хемокины и ростовые факторы. Большинство известных цитокинов экспрессируется в зрелом яичке в отсутствие воспаления или активации иммунных событий. Цитокины важны для успешной реализации репродуктивного процесса посредством как прямых воздействий на зародышевые клетки, эмбрион и негемопоэтические структуры в гонадах и матке, так и косвенного влияния путем создания иммунологически восприимчивой среды для образования гамет, имплантации и развития оплодотворенной яйцеклетки и родов. Понимание, какие цитокины и каким образом вовлечены в зачатие, принципиально для дизайна терапии идиопатических форм бесплодия.

Противовоспалительные цитокины (IL-4, 10 и пептиды семейства трансформирующего фактора роста – TGF, transforming growth factor), наряду с их антагонистами IL-1, 6, TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor-alpha), причастны к процессам дифференцировки половых клеток, а также биосинтеза андрогенов. Поэтому экспрессия цитокинов различными агентами при патологических состояниях сопровождается изменениями скорости стероидо- и сперматогенеза. Кроме того, в сперме найдены высокие концентрации некоторых хемокинов, например, фактора стромальных клеток SDF-1 $\alpha$  (stromal cell-derived factor-1 alpha), одного из ключевых инициаторов сперматогенеза и взаимодействия сперматозоида и яйцеклетки [40].

У фертильных мужчин обнаружен выраженный градиент цитокинов между сывороткой крови и семенной плазмой [41], которая представляет собой локальный обособленный от других биологических жидкостей компартмент. Преобладание в спермоплазме в норме хемокинов, факторов роста и Th2-

цитокинов (IL-4, 5, 7, 8, SDF-1 $\alpha$  и TGF- $\beta$ ), очевидно, необходимо для создания привилегированного иммунного положения сперматогенного эпителия, которое ранее связывали исключительно с гематотестикулярным барьером. По современным представлениям, особый иммунный статус яичек обеспечивается не просто физической изоляцией зародышевых клеток, но более сложной мультикомпонентной системой в составе противовоспалительных цитокинов, андрогенов и тестикулярных макрофагов.

При идиопатическом бесплодии в спермоплазме развивается недостаточность и дисбаланс хемокинов и факторов роста (IL-7, SDF-1 $\alpha$  и TGF- $\beta$ ), регуляторов иммунных и пролиферативных процессов в гаметях, также ответственных за организацию молекулярных и клеточных изменений в эндометрии при имплантации. Обеднению спермоплазмы по SDF-1 $\alpha$  принадлежит важная роль в развитии инфертильности, поскольку высокое содержание этого хемокина является условием пролиферации, колонизации и выживания примордиальных зародышевых клеток, предшественников сперматозоидов [42].

TGF- $\beta$ , наряду с гликоделином, был идентифицирован как главный иммунодепрессивный фактор эякулята человека [43], определяющий толерантность к спермальным антигенам. В женских половых путях он оказывает провоспалительное действие, способствуя секреции гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и IL-6, что позволяет рассматривать его как потенциальный фактор защиты от инфекций. Устранение этих дихотомических эффектов при низком содержании TGF- $\beta$  означает ослабление иммунного контроля на разных этапах оплодотворения.

Очевидно, выявленные особенности состояния цитокиновой сети, проявляющиеся недостаточностью и дисбалансом ключевых регуляторных факторов, обуславливают снижение оплодотворяющих свойств эякулята при инфертильности неустановленной этиологии. Учитывая собственные и литературные данные, можно предположить, что изучение репертуара цитокинов спермы способно выявить минимальные нарушения оплодотворяющей способности, не обнаруживаемые другими известными методами.

Одним из основных регуляторов репродуктивной функции является пищевой статус. Недостаточное питание, так же как переедание или ожирение, могут привести к субфертильности или бесплодию [44]. В группу коннекторов репродукции и энергетического статуса входят гормоны жировой ткани лептин, адипонектин, кишечный гормон грелин и другие биологически активные субстанции. Рецепторы для лептина и адипонектина идентифицированы в яичках, но не на сперматозоидах. Лептину с недавних пор отводят одно из центральных мест в регуляции функции воспроизводства. Однако существует и альтернативная точка зрения, согласно которой лептин не требуется для репродукции, а нарушения фертильности при его дефиците детерминированы избытком глюкокортикоидов [45]. Грелин и его рецепторы экспрессируются в клетках Лейдига, Сертоли, пахитенных сперматоцитах, поэтому диапазон его действия объединяет гонадальные и негонадальные мишени, включая стероидо- и сперматогенез, а также секрецию гонадотропинов и различные структуры гамет.

При идиопатическом бесплодии выявлен недостаток адипонектина и избыток лептина в эякуляте на фоне нарушения их соотношения [46], которое является индикатором снижения чувствительности к инсулину, критически важному регулятору обмена веществ и энергии в сперматозоидах. Этому гормону принадлежит особая роль в капацитации, он выступает и как паракринный регулятор окисления глюкозы в сперматозоидах, обеспечивая их энергетические потребности [47]. Дисбаланс адипонектина и лептина с последующим развитием инсулинрезистентности, наряду со сдвигами цитокинового профиля, может быть основой формирования гормонально-метаболических предпосылок репродуктивной патологии.

Адипокины являются медиаторами множества физиологических процессов, включая воспаление, ангиогенез, пролиферацию и др. По современным воззрениям, изменение уровней адипокинов или их сродства к рецепторам в конечном итоге влечет за собой дискоординацию метаболических путей. Проникновение в эякулят избыточных количеств лептина и других биологически активных ве-

ществ, связанное, очевидно, с повышением проницаемости гематотестикулярного барьера, неблагоприятно отражается на состоянии яичек [48].

Концентрация грелина в семенной плазме у мужчин с патозооспермией статистически значимо снижается, при этом в сыворотке крови отмечена тенденция к умеренному повышению его уровня [49]. Грелин является самым известным членом семейства альтернативных пептидов (обестатина, неацилированного грелина, In1-и In2-грелина и т.д.), вовлеченных в регуляцию множества биологических процессов, включая питание, энергетический баланс, секрецию гормонов, воспаление [50]. Полученный в настоящее время массив данных свидетельствует о том, что дисфункция системы грелина может влиять на развитие или прогрессию сердечно-сосудистых, воспалительных, нейродегенеративных заболеваний, эндокриннозависимых опухолей и иных патологических состояний, не исключая нарушения фертильности. Анализ содержания и соотношения различных элементов этой системы в перспективе может использоваться в диагностических и прогностических целях, а также как основа для разработки т.н. прицельной или мишень-направленной терапии мужского бесплодия.

**Заключение.** Таким образом, при идиопатическом бесплодии развивается комплекс выраженных изменений метаболической активности спермоплазмы и сперматозоидов во взаимосвязи со сдвигами молекулярного состава и функционального состояния эякулята. Патологические явления, обусловленные нарушениями строения и реакционной способности большинства соединений, причастных к фертилизации, происходят практически синхронно и склонны как к взаимному усилению, так и ослаблению с непредсказуемым результатом. Повреждения биополимеров семенной жидкости и сперматозоидов, индуцированные стрессорами различной природы, выступают причиной тотальных изменений гомеостаза с развитием бесплодия. Учитывая существование системы многоуровневого контроля и множественного дублирования молекулярных посредников акта оплодотворения, можно заключить, что его недостаточность имеет мультикаузальный характер, а центральное положение в его возникнове-

нии занимают сдвиги метаболического статуса и структурно-функциональной активности сперматозоидов и их окружения.

### Литература

1. 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. – P. 110-120.
2. Павлов, В.Н. 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. - С. 5-13.
3. Williams, D. The Health of Men: Structured Inequalities and Opportunities / D. Williams // Am. J. Public Health. – 2008. – Vol. 98, № 9S. – P. 150-157.
4. Галимов, Ш.Н. Мужчина в зеркале эволюции, экологии, экономики и эмансипации / Ш.Н. Галимов, Э.Ф. Галимова // Экология и жизнь. -2010. -№5. -С. 78-83.
5. Semen quality in a population of volunteers from the province of Barcelona / M. Lopez Teijon, F. Garcia, O. Serra et al. // Reprod. Biomed. Online. – 2007. – Vol. 15. – P. 434-444.
6. Semen quality trends in French regions are consistent with a global change in environmental exposure / J. Le Moal, M. Rolland, S. Gorla et al. // Reproduction. – 2014. – Vol. 147, № 4. – P. 567-574.
7. Agarwal, A. A unique view on male infertility around the globe / A. Agarwal, A. Mulgund, A. Hamada, M. Chyatte // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2015. – Vol. 13. – P. 37.
8. Semen quality in a residential, geographic and age representative sample of healthy Chinese men / J. Gao, E. Gao, Q. Yang et al. // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22. – P. 477-484.
9. Semen quality of 1559 young men from four cities in Japan: a crosssectional population-based study / T. Iwamoto, S. Nozawa, M.N. Mieno et al. // BMJ Open. – 2013. – № 3. – P. e002222.



10. Синдром андрогенной недостаточности как маркер техногенного загрязнения среды обитания / Ш.Н. Галимов, Э.Ф. Аглетдинов, Д.С. Громенко и др. // Пробл. репродукции. - 2002. - № 1. - С. 46.
11. Проблема дефицита тестостерона и эректильной дисфункции у мужчин / Х.С. Ибишев, И.А. Хрипун, З.Р. Гусова и др. // Урология. - 2014. - № 6. С. 104-107.
12. Kumar, N. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature / N. Kumar, A. Singh // J. Hum. Reprod. Sci. – 2015. – Vol. 8, №4. – P. 191–196.
13. Counting sperm does not add up any more: time for a new equation? / L. Lefievre, K. Bedu-Addo, S. Conner et al. // Reproduction. – 2007. – Vol. 133, № 4. – P. 675-84.
14. Semen quality, infertility and mortality in the USA / M. Eisenberg, Sh. Li, B. Behr // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 29. – P. 1567-1574.
15. Buck Louis, G. Male fecundity and its implications for health and disease across the lifespan / G. Buck Louis // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 29, № 7. – P. 1351-2.
16. Hamada, A. Male infertility: a critical review of pharmacologic management / A. Hamada, B. Montgomery, A. Agarwal // Expert. Opin. Pharmacother. – 2012. – Vol. 13. – P. 2511–31.
17. Wang, J. Genome-wide Single-Cell Analysis of Recombination Activity and De Novo Mutation Rates in Human Sperm / J. Wang, H. Fan, S. Quake // Cell.- 2012. – Vol. 150, № 2. – P. 402-12.
18. Hotaling, J. Genetics of male infertility / J. Hotaling // Urol. Clin. North Am. - 2014. – Vol. 41, № 1. – P. 1-17.
19. 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.
20. The combined human sperm proteome: cellular pathways and implications for basic and clinical science / A. Amaral, J. Castillo, J. Ramalho-Santos et al. // Hum. Reprod. Update. – 2014. – Vol. 20. – P. 40-62.
21. Галимова, Э.Ф. Молекулярные и клеточные механизмы функционирования мужской репродуктивной системы в условиях экстремальных и фоновых воздей-

вий различной природы и интенсивности: дис. ... докт. мед. наук. – М., 2016. – 247 с.

22. Ахмадуллина, Г.Х. Липоевая кислота в коррекции редокс-потенциала пиридиннуклеотидов спермоплазмы при бесплодии / Г.Х. Ахмадуллина, З.Г. Хайбуллина, А.Ф. Гайсина, О.Ю. Травников, С.Ш. Галимова // *Medicus*. – 2016. - № 2. – С. 113-115.

23. Regulation of Ion Channels by Pyridine Nucleotides / P. Kilfoil, S. Tipparaju, O. Barski et al. // *Circ. Res.* – 2013. – Vol. 112. – P. 721-741.

24. Lactate Dehydrogenase C and Energy Metabolism in Mouse Sperm / F. Odet, S. Gabel, J. Williams et al. // *Biol. Reprod.* – 2011. – Vol. 85. – P. 556–564.

25. Особенности метаболических процессов в спермоплазме при варикоцеле / З.И. Микашинович, Х.Ю. Абу-Мустафа, Е.С. Белоусова и др. // *Пробл. репродукции*. – 2007. - № 4. – С. 81-84.

26. Особенности ферментативного профиля и энергетического статуса спермальной плазмы при идиопатическом бесплодии / Э.Ф. Галимова, В.Н. Павлов, А.З. Абдуллина, Ш.Н. Галимов // *Пробл. репрод.* -2013. -№ 1. – С. 66-69.

27. Halestrap, A. The monocarboxylate transporter family – role and regulation / A. Halestrap, M. Wilson // *IUBMB Life*. – 2012. – Vol. 64, № 2. – P. 109-19.

28. Gohil, K. Exercise tames the wild side of the Myc network: a hypothesis / K. Gohil, G. Brooks // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 303. – P. E18-E30.

29. Lactate regulates rat male germ cell function through reactive oxygen species / M. Galardo, M. Regueira, M. Riera et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e88024.

30. Ferramosca, A. Bioenergetics of Mammalian Sperm Capacitation / A. Ferramosca, V. Zara // *BioMed. Res. Int.* – 2014. ID 902953. doi: 10.1155/2014/902953.

31. 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.

32. Molecular markers of human sperm functions / M. Muratori, M. Luconi, S. Marchiani et al. // *Int. J. Androl.* – 2009. – Vol. 32. - P. 25–45.

33. New insights into melatonin/CRH signaling in hamster Leydig cells / S. Rossi, M. Matzkin, C. Terradas et al. // *Gen. Comp. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 178, № 1. – P. 153-163.
34. Glycodelin in reproductive endocrinology and hormone-related cancer / M. Sepala, H. Koistinen, R. Koistinen et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160. – P. 121–133.
35. Гликоделин S в сыворотке крови и эякуляте при идиопатическом бесплодии / Галимова Э.Ф., Ахмадуллина Г.Х., Галимов Ш.Н. и др. // *Медицинская иммунология.* - 2015. - Т. 17. - № S. С. 264.
36. Correlation of epididymal protease inhibitor and fibronectin in human semen / X. Zhang, J. Fang, B. Xu et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e82600.
37. Ингибин В и активин А в патогенезе идиопатического бесплодия у мужчин / Галимова Э.Ф., Ахмадуллина Г.Х., Галимов Ш.Н. и др. // *Казанский медицинский журнал.* - 2015. - Т. 96. - № 5. - С. 749-752.
38. Aleman-Muench, G. When versatility matters: activins/inhibins as key regulators of immunity / G. Aleman-Muench, G. Soldevila // *Immunol. Cell Biol.* – 2012. – Vol. 90, № 2. – P. 137-48.
39. Novel stage classification of human spermatogenesis based on acrosome development / B. Muciaccia, C. Boitani, B.P. Berloco et al. // *Biol. Reprod.* – 2013. – Vol. 89, № 3. – P. 1–10.
40. Wang, J. Chemokine signaling in development and disease / J. Wang, H. Knaut // *Development.* – 2014. – Vol. 141. – P. 4199-4205.
41. Галимов, Ш.Н. Цитокиновый спектр сыворотки крови и спермоплазмы при идиопатическом бесплодии / Ш.Н. Галимов, Э.Ф. Галимова, В.Н. Павлов // *Пермский медицинский журнал.* - 2012. - Т. 29. - № 6. - С. 58-63.
42. Growth factors sustain primordial germ cell survival, proliferation and entering into meiosis in the absence of somatic cells / D. Farini, M. Scaldaferri, S. Iona et al. // *Dev. Biol.* – 2005. – Vol. 285, № 1. – P. 49-56.
43. The relationship between immunosuppressive activity and immunoregulatory cytokines in seminal plasma: influence of sperm autoimmunity and seminal leukocytes / R.

Ochsenkuhn, A. O'Connor, J. Hirst et al. // J. Reprod. Immunol. – 2006. – Vol. 71. – P. 57-74.

44. Comninou, A. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction / A. Comninou, C. Jayasena, W. Dhillon // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 20. – P. 153-174.

45. Leptin Is Not Required for Fertility / O. Wang, S. Sakihara, K. Gudmundsson, J. Majzoub // Endocr. Rev. – 2012. – Vol. 33. – P. OR02-4.

46. Галимова Э.Ф. Содержание лептина и адипонектина в сыворотке крови и эякуляте при идиопатическом бесплодии / Э.Ф. Галимова // Проблемы репродукции. - 2014. - № 1. - С.65-67.

47. Aquila, S. Autocrine Regulation of Insulin Secretion in Human Ejaculated Spermatozoa / S. Aquila, M. Gentile, E. Middea // Endocrinology. – 2005. – Vol. 146. – P. 552-557.

48. Prediction of sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia using artificial neural networks: leptin is a good assistant diagnostic marker / Y. Ma, B. Chen, H. Wang et al. // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26. – P. 294-298.

49. Галимова, С.Ш. Содержание грелина в сыворотке крови и эякуляте при идиопатическом бесплодии / С.Ш. Галимова, К.С. Мочалов // Вестник РГМУ. - 2015. - № 2. - С. 329-330.

50. Ghrelin gene products, receptors, and GOAT enzyme: biological and pathophysiological in-sight / M. Gahete, D. Rincón-Fernández, A. Villa-Osaba et al. // J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 220. – P. R1-24.

*Дата поступления статьи в редакцию: 21.05.2016*

— ✦ —