

# Мужское бесплодие. Применение цинка и антиоксидантов в терапии нарушений фертильности и воспалительных заболеваний мужских гениталий (клиническая лекция)

В.В.Борисов<sup>✉</sup>

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В виде клинической лекции статья рассматривает современные демографические проблемы России, динамику рождаемости и смертности, социальные аспекты проблемы. Представлены данные о мужском бесплодии, его причинах и их последствиях. Особое место уделено здоровью подрастающего поколения, его демографическим перспективам, а также современным представлениям о браке и семье в аспекте мужского бесплодия, осложнений при оплодотворении, беременности и родах. При рассмотрении проблем, связанных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и неспецифических воспалений мужских гениталий основное внимание уделено не только их распространенности, но и существенной роли в развитии нарушений мужской фертильности и бесплодного брака. При рассмотрении патогенеза мужского бесплодия основное внимание уделено проблемам оксидативного стресса и дефициту микроэлементов, возможностям современной комплексной терапии препаратом цинка, антиоксидантами и ее перспективам.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, фертильность, сперматогенез, инфекции, передаваемые половым путем, микроэлементы, оксидативный стресс, активные формы кислорода, антиоксиданты.

<sup>✉</sup>wb56@yandex.ru

**Для цитирования:** Борисов В.В. Мужское бесплодие. Применение цинка и антиоксидантов в терапии нарушений фертильности и воспалительных заболеваний мужских гениталий (клиническая лекция). Consilium Medicum. 2015; 17 (7): 16–23.

## Male infertility. The use of antioxidants and zinc in the treatment of fertility disorders and inflammatory diseases of male genitalia (clinical lecture)

V.V.Borisov<sup>✉</sup>

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

This clinical lecture paper examines the current demographic problems of Russia, the dynamics of fertility and mortality, social aspects. The data on male infertility, its causes and consequences. Particular attention is paid to the health of the younger generation, its demographic prospects, as well as modern concepts of marriage and the family in terms of male infertility, complications during fertilization, pregnancy and childbirth is presented. In considering the problems associated with infections, sexually transmitted infections, and nonspecific inflammation male genitalia focuses on not only their frequency but also a significant role in the development of disorders of male infertility and infertile marriages. When considering the pathogenesis of male infertility focuses on the problems of oxidative stress and micronutrient deficiencies, possibilities of modern complex therapy with zinc, antioxidants and its prospects.

**Key words:** male infertility, fertility, spermatogenesis, infections, sexually transmitted diseases, trace elements, oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidants.

<sup>✉</sup>wb56@yandex.ru

**For citation:** Borisov V.V. Male infertility. The use of antioxidants and zinc in the treatment of fertility disorders and inflammatory diseases of male genitalia (clinical lecture). Consilium Medicum. 2015; 17 (7): 16–23.

Мужское бесплодие – не только медицинская, но и во многом и социальная проблема. По продолжительности жизни мужчин (59 лет) Россия, к сожалению, занимает 136-е место в мире, в стране зарегистрировано около 12 млн инвалидов. За последние 6 лет отмечается и увеличение средней продолжительности жизни в нашей стране. По данным Росстата на 2012 г., она составляет 70,3 года (средняя продолжительность жизни женщин – 76,1 года, мужчин – 64,3 года) по сравнению с данными 6-летней давности, когда данный показатель не превышал 66 лет (женщины – 73,9 года, а мужчины – 61,4 года). Однако на начало 2012 г. Россия занимала 2-е место в мире по показателям смертности на 1 тыс. человек [1]. Наиболее частыми причинами смерти были, есть и пока, по-видимому, будут:

- избыточное потребление алкоголя (внешние причины, отравления суррогатами, развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, болезней печени и почек);
- высокий уровень насилия в обществе;
- дорожно-транспортные происшествия;
- плохая экологическая обстановка.

Недостаточный естественный прирост населения в России во многом связан со снижением уровня жизни вслед-

ствие относительно слабой социальной защиты населения. При устранении только выявленных причин бесплодия и предупреждении заболеваний – причин искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям, возможно увеличение рождаемости на 7%. Однако этот показатель может вырасти и на 30% за счет уменьшения частоты вторичного бесплодия в результате абортов. По данным 2011 г., среди причин расторжения браков бесплодие составляло около 7,5%.

На 2–4-м годах семейной жизни уровень разводов среди бездетных супругов в 2–4 раза выше, чем среди пар, имеющих детей, – расторгаются примерно 2/3 бесплодных браков, тогда как в семьях с детьми число разводов составляет всего 8% [3].

Высокий процент бездетных пар можно рассматривать как нереализованный резерв рождения желанных детей, перспективного увеличения репродуктивного потенциала населения. В нашей стране, согласно статистике, каждая 4–7-я супружеская пара на протяжении жизни может столкнуться с нарушениями фертильности. Это проблема многих государств, она признается одной из приоритетных задач национальных демографических программ развитых стран [2]. Бесплодный брак нередко служит причи-

ной потери интереса к жизни, работе, тяжелых психосексуальных и эмоциональных расстройств.

Особое значение приобретает охрана репродуктивного здоровья подростков в связи с нежелательным распространением наркомании, алкоголизма, токсикомании, инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), СПИД, туберкулеза, хронических соматических заболеваний. Именно пропаганда здорового образа жизни, семейное воспитание, санитарное просвещение, нравственное и гигиеническое воспитание детей и подростков являются важными условиями охраны и повышения репродуктивного здоровья, предупреждения ИППП, профилактики аборт. Согласно данным Всероссийского центра изучения общественного мнения [4], примерно 2/3 подростков сегодня вступают в половые связи в возрасте 14–15 лет, однако сексуальный дебют у мальчиков сегодня можно наблюдать в 11 лет в 0,5% случаев; 12 – 2,6%; 13 – 5,7%; 14 – 14,1%; 15 – 27,6%; 16 – 34,4%; 17 – 13,0% и 18 – 2,1%. Если 15 лет назад, по статистике, в половые отношения вступали только 43,7% мальчиков 14–18 лет, то в прошлом году эта цифра выросла до 70,5%. В 2007 г. 10,5% несовершеннолетних девочек оказались беременными от юношей-ровесников.

Несмотря на то что проблема репродуктивного здоровья мальчиков в России существовала всегда, должное внимание со стороны родителей, как правило, сегодня по-прежнему отсутствует, а заболевания, вовремя не выявленные в детстве, к сожалению, в будущем приводят к бесплодию и сексуальным расстройствам. За последние 10–15 лет стали чаще наблюдать задержку полового развития. По статистике, причиной 64% случаев мужского бесплодия являются болезни органов репродуктивной системы в детском и подростковом возрасте. Подавляющее большинство заболеваний мальчиков 14–17 лет – изменения крайней плоти, возникающие из-за отсутствия сформированных гигиенических навыков. Андрологические исследования показывают, что у 60% мальчиков школьного возраста уже наблюдаются и нарушения репродуктивной функции, а их раннее сексуальное развитие этому способствует, рано начинают воздействовать наркомания, курение и алкоголизм. Не менее опасная тенденция – рост подростковой заболеваемости ИППП. Ранний сексуальный дебют предполагает случайные, нередко многочисленные половые связи, в результате которых получают распространение хламидиоз, сифилис, трихомониаз, гонорея и пр. Не зная признаков заболеваний, причин их появления, подростки нередко предпочитают самолечение, черпая сведения из Интернета, со слов друзей. Несвоевременная ошибочная диагностика и неадекватная терапия только усугубляют течение заболевания, приводят к хроническим формам, которые и нарушают фертильность в дальнейшем [5].

В пресс-центре «Парламентской газеты» на круглом столе, посвященном репродуктивному здоровью российской молодежи, в этом году были приведены данные о том, что у современных детей здоровье значительно хуже, чем у предыдущих поколений: примерно 50% школьников имеют проблемы со здоровьем, которые в будущем могут обернуться бесплодием и сексуальными проблемами. В России начинается затяжной демографический спад, связанный со вступлением в фертильный возраст малочисленного поколения: всего через 10 лет россиян в возрасте 20–30 лет станет почти в 2 раза меньше, и дело не только в их количестве, но и в состоянии здоровья. Это поколение в значительной степени подвержено воздействию алкоголя, наркотиков, табака. Именно поэтому сегодня можно наблюдать высокую смертность мужчин до 45 лет.

Как мы указали, сексуальный дебют девочек может происходить в 15 лет, у мальчиков – в 14 лет, порой и раньше. Важно отметить, что возраст вступления в брак, напротив, растет: 24–26 лет – для женщин и 26–29 лет – для мужчин. Иными словами, молодые люди около 10 лет живут актив-

ной, нередко беспорядочной половой жизнью, не создавая семью, часто приобретая половые инфекции. Низкая рождаемость в большей степени может быть следствием инфекций у женщин, полученных от половых партнеров-мужчин. Так, из-за этого у женщин нашей страны происходит до 40% всех самопроизвольных абортов, 75% случаев эндометрита, 45% – кольпита, 30% – цистита. Значительную роль в увеличении числа таких проблем играет и то, что примерно 86% подобных отношений заканчиваются сменой полового партнера.

Десять лет назад процент бесплодных браков в нашей стране составлял 18,5%, на сегодняшний день этот показатель приблизился к 25% (по официальной статистике – 16%), таким образом, почти каждая 4–6-я новая семья бесплодна. Несмотря на то что экстракорпоральное оплодотворение с 2008 г. стало доступным и бесплатным для всех женщин, даже в самых лучших клиниках желанный результат с первой попытки достигается у 40–45%, а в рядовых – у 20–25% женщин. Нередко сексуальные партнеры имеют отношения, но не имеют желания создавать семью, делают аборт, нередко имеют несколько половых партнеров. Подобные хаотичные сексуальные отношения становятся причиной не только сексуальных, но и репродуктивных расстройств, генных и наследственных заболеваний. Исследования показали, что генные изменения, врожденные и наследственные болезни детей во многом возникают по отцовской линии. Это подчеркивает значимость проблем улучшения мужского здоровья подрастающего поколения.

Подавляющее большинство женщин в нашей стране считают, что в идеальной семье должно быть 1–2 ребенка. Разрушение семьи наносит порой непоправимый вред, ведет к социальному неблагополучию: дети, выросшие без отца, в 5 раз чаще совершают самоубийство, в 35 раз чаще сбегают из дома, в 10 раз чаще становятся наркоманами. Каждая 6-я женщина делает аборт, потому что ее мужчина не желает иметь ребенка, и каждый 3-й аборт женщина делает потому, что не в состоянии обеспечить воспитание ребенка в одиночку. Устранение хотя бы этих двух причин могло бы привести к рождению 440 680 желанных детей в год. Демографы предупреждают: если не улучшить ситуацию, Россия может исчезнуть с карты мира. По их прогнозам, численность населения уже к 2030 г. со 144 млн может сократиться до 120 млн и даже 80 млн человек [1]. Чтобы остановить это, каждая женщина детородного возраста должна рожать не менее 3 детей, желательно здоровых. Эти обстоятельства подчеркивают все основные проблемы, лежащие в основе нарушений мужского здоровья.

Доказано, что здоровье женщины, ее способность зачать, выносить и родить здорового ребенка зависит от мужчины в 89% случаев. В структуре материнской смертности 30% приходится на так называемые предотвращаемые причины. Например, кровотечения в родах могут быть связаны с ИППП, нередко исходными от мужчины. Здоровье мужчины прямо влияет и на вынашивание ребенка. По последним данным, наличие у мужа ИППП увеличивает вероятность выкидыша на 90%. Большое количество молодых мужчин страдают хроническим простатитом, в основе которого – все те же ИППП. Исследования последних лет показали, что уреоплазма и микоплазма могут приводить к тяжелым нарушениям у плода, а вирус простого герпеса 1 и 2-го типа является причиной хронических воспалительных процессов в тканях плода и самопроизвольного аборта. Поскольку эти инфекции порой внешне не проявляются, многие женщины могут не подозревать, что больны. При неправильном лечении реинфекция от мужа или полового партнера неизбежна. Значительное распространение ИППП во многом обусловлено изменениями отношений к половым связям с их значительным расширением, отношением к семье и рождению детей. По статистическим данным, процент людей, кото-

рые после 25 лет планируют иметь семью, снизился, а возраст создания полноценной семьи резко повысился. У мужчин это 30 лет и позже, у женщин – 26–28 лет.

Данные о воздействии курения на мужскую фертильность противоречивы. Работы по изучению корреляции между курением и снижением параметров спермы разнородны. Связь между курением и высоким уровнем тестостерона у мужчин была описана в нескольких работах, к сожалению, ни в одной из них не были оценены изменения половых органов. FLotti и соавт. (2015 г.) удалось показать, что у курящих мужчин в бесплодном браке по сравнению с некурящими, по данным ультразвуковых исследований, уменьшен объем семенных пузырьков, снижен объем эякулята, несмотря на парадоксально более высокий уровень тестостерона [6].

В результате исследования [7], в котором принимали участие 1200 мужчин в возрасте 18–28 лет, было выяснено, что мужчины, регулярно употреблявшие алкоголь, имели значительно более низкое качество спермы, чем те, кто относился к спиртно-му сдержанно. Исследования показали, что сперматозоиды молодых людей, которые выпивают в день алкогольных напитков больше нормы, менее подвижны, а мужское бесплодие и чрезмерное употребление алкоголя связаны напрямую – невоздержанность в употреблении спиртного способна привести к серьезным, иногда непоправимым проблемам мужской репродуктивной функции. Чем более крепкий алкоголь предпочитает мужчина, тем больше проблемы могут возникнуть у него при зачатии ребенка.

Эпидемическое распространение ожирения в мире и нашей стране, в частности, – не только эстетическая проблема. Нет сомнения в том, что она во многом зависит от образа жизни, питания, физической активности. Однако, как показали исследования последних лет, необходимо учитывать и развитие возрастного дефицита андрогенов, начинающееся в 35–40 лет, и непосредственное влияние жировой ткани на обмен тестостерона с его превращением в эстрогены в мужском организме [8]. Не зря в последнее время среди причин мужского бесплодия стали пристально рассматривать эндокринные и сосудистые нарушения, в основе которых – оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция. Именно поэтому нарастающая лишняя масса тела у мужчины прежде всего должна заставить задуматься о возможном дефиците тестостерона.

Известно, что фертильность снижается с возрастом. Поэтому при плани-

ровании беременности необходима как минимум консультация репродуктолога, если мужчине более 40 лет, попытки беременности безуспешны в течение 1 года, имели место операции на органах мошонки, наблюдаются хронические заболевания. При этом качество спермы может служить индикатором соматических заболеваний. В исследовании американских ученых участвовали 9387 мужчин в возрасте 30–50 лет, все прошли курс лечения от бесплодия в Стэнфордском медицинском центре с 1994 по 2011 г. Анализ их спермограмм показал, что примерно 1/2 пациентов имели неудовлетворительное качество спермы, и у 44% пациентов этой группы были диагностированы соматические заболевания. Именно поэтому нарушения репродуктивной функции – тревожный сигнал, требующий всестороннего обследования мужчины. Чем хуже показатели спермограммы, тем выше риск развития эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, артериальной гипертензии, кожных заболеваний. Исследования показывают, что у этих мужчин существует генетическая предрасположенность к бесплодию, поскольку на репродуктивную функцию влияют 15% генов, большинство из которых контролируют и другие процессы в мужском организме [4].

Эволюционные психологи, в частности, Джеффри Миллер (Университет Нью-Мехико), на лекции в Гарвардском университете высказали мнение о том, что качество спермы может являться индикатором не только соматических заболеваний, но и интеллектуальных возможностей мужчины [4]. По данным исследования, которые приводит британская газета «Daily Mail», мужчины, набиравшие больше очков в нескольких тестах на уровень интеллекта, имели большее количество здоровых сперматозоидов в эякуляте. И, напротив, при невысоких результатах оценки интеллекта сперматозоидов было меньше, они были менее подвижны. Дж.Миллер считает, что «качество спермы и уровень интеллекта связаны через сложную цепь биологических и средовых взаимодействий, сформировавшуюся для того, чтобы помочь женщине найти и выбрать себе пару». Он считает, что уровень интеллекта – это хороший показатель общего здоровья мужчины. «В нашем мозге включена половина имеющихся генов. Это значит, что по интеллекту женщины могут приблизительно, но довольно легко судить о мутациях в нашем наследственном аппарате», – написал он. Тем не менее он отметил, что результаты этого исследования не говорят о том, что качество спермы и

уровень интеллекта определяются одними и теми же общими генами.

Репродуктивный потенциал мужчины огромен. Согласно даже ориентировочной статистике, каждые 5 с на Земле совершается 2778 половых актов, а среднестатистический мужчина эякулирует за свою жизнь около 7200 раз (хотя из них 2000 раз при мастурбации), выделяя в среднем около 20 л спермы. Теоретически каждый фертильный мужчина способен породить детей в 500 раз больше, чем число людей, живущих сегодня на нашей планете. К счастью, из каждых 228 половых актов оплодотворение может произойти только во время одного из них.

Американские исследователи Стэнфордского университета полагают, что к 2050 г. люди уже не будут совершать половые акты с целью оплодотворения, а исключительно для удовольствия. По мнению КДжерасси [4], в перспективе уже через 40 лет люди откажутся от полового акта как способа зачатия детей, а для оплодотворения будут шире применять вспомогательные акушерские технологии, заморозку яйцеклеток и спермы в молодом возрасте, возможно, и перед проведением стерилизации. Подобные технологии, по его мнению, станут более доступными, станет возможным остановить аборт, поскольку нежеланных и незапланированных детей уже не будет. Мнение о том, что через 20–30 лет каждый 3-й ребенок в мире будет рожден с помощью вспомогательных акушерских технологий, во многом обосновывают уменьшением количества сперматозоидов в сперме почти в 2,5 раза за последние 70 лет. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 1949 г. нижняя граница нормы составляла 80 млн клеток в 1 мл спермы, сейчас она в 5 раз ниже – 12 млн. Согласно последним исследованиям французских ученых, этот ключевой показатель мужского здоровья стал ухудшаться именно с начала 1990-х годов. По утверждениям специалистов, проблема не только в количестве, но и в качестве сперматозоидов: они становятся менее активными и видоизмененными, в образцах эякулята значительно выросло количество их патологических форм. Так, согласно их исследованиям, в 126 центрах по лечению бесплодия с 1989 по 2005 г. наблюдалось падение средней концентрации сперматозоидов на 32,2%, т.е. примерно 2% в год. Испанские ученые провели сравнение показателей образцов спермы у 273 мужчин в возрасте 18–23 лет, собранных в период 2001–2002 гг., и 215 студентов того же возраста спустя 10 лет. Было выявлено, что качество сперматозоидов в спер-

ме снизилось на 38%, а их средняя концентрация уменьшилась с 72 млн до 52 млн в 1 мл. Причина этого, возможно, связана с повышением количества эстрогенов, курением, употреблением алкоголя и нездоровой пищи. Даже если подобные процессы в мировом масштабе прекратятся уже сегодня, мужчины смогут восстановить прежнюю фертильность лишь через одно-два поколения.

Еще одной из проблем здорового потомства следует считать возраст родителей. Несмотря на то что у мужчин старшего возраста нередко обнаруживаются спонтанные мутации ДНК сперматозоидов, у мужчин моложе 18 лет подобные мутации встречаются гораздо чаще. В ходе исследований британским ученым из Кембриджского университета [4] удалось выяснить, что мужская репродуктивная система начинает функционировать нормально и полноценно только через несколько лет после завершения пубертатного периода, а наиболее «здоровыми» сперматозоиды становятся у мужчин 20–30 лет. Исследователи под руководством профессора Питера Форстера проанализировали ДНК 24 тыс. детей и их родителей обоих полов и разных возрастов в Германии, Австрии, странах Среднего Востока и Африки. Они установили, что ДНК сперматозоидов подростков 12–19 лет имела в 6 раз больше мутаций, чем ДНК яйцеклеток девочек того же возраста. Разность между количеством мутаций в сперматозоидах подростков и зрелых мужчин 20–35 лет составила около 30%. Согласно этим данным риск рождения ребенка с тяжелым дефектом внутриутробного развития у среднестатистического взрослого мужчины составляет 1,5%, в подростковом возрасте он превышает 2%. Однако исследования показали, что по достижении мужчиной 40-летнего возраста количество мутаций в ДНК сперматозоидов вновь возрастает, что способствует увеличению вероятности рождения детей с пороками внутриутробного развития.

С увеличением возраста процент прогрессивной подвижности, жизнеспособности и нормальной морфологии сперматозоидов в средних значениях снижается в 40–50 лет по сравнению с 35–39-летними, хотя никаких изменений в объеме и количестве спермы может не быть, а длительность воздержания с каждым днем уменьшает объем порций спермы, количество, прогрессивную подвижность и жизнеспособность сперматозоидов [9]. При этом существенное влияние на морфологию сперматозоидов может отсутствовать. Большие статистические исследования здоровья потомства свидетельствуют о

большей болезненности детей у «возрастных» родителей.

Для уточнения влияния возраста мужчин на здоровье потомства интересны исследования результатов донорства спермы. Эксперты утверждают, что доноры спермы среднего возраста способны производить материал, не уступающий по качеству материалу молодых. Раньше считалось, что сперма более взрослых доноров усложняет оплодотворение. Однако нововведения в европейском законодательстве как раз привели к увеличению возраста доноров (средние показатели выросли с 26 до 34 лет). Наблюдения показали, что заявления относительно качества спермы наиболее актуальны для немолодых женщин. Их возраст сам по себе снижает вероятность беременности. Был проведен анализ данных 39 282 циклов экстракорпорального оплодотворения за 1991–2012 гг. Оказалось, что вероятность беременности не зависела от возраста донора спермы. Сперма отвечала всем требованиям качества у мужчин в возрасте за 40 лет. Это дало основание полагать, что до 45 лет возраст донора не имеет значения, главное, что это здоровые люди, прошедшие строгий отбор. Если его сперма соответствует стандартам качества, возраст не играет большой роли. Ведь существуют мужчины, которым проблемы снижения фертильности чужды. К примеру, у Чарли Чаплина родился одиннадцатый ребенок, когда ему было 73 года. Тем не менее специалисты подчеркивают необходимость строгого отбора и использования материала от мужчин с высоким качеством спермы. Поэтому результаты этого исследования нельзя распространять на все слои населения без определенных оговорок. Рекомендации специалистов должны остаться прежними – мужчинам необходимо думать о будущем ребенке до достижения 40–45 лет.

Фактором риска снижения фертильности у мужчин из-за ухудшения качества спермы является эмоциональный стресс. К такому выводу пришли исследователи из Колумбийского университета. Психологический стресс отрицательно влияет на концентрацию сперматозоидов, их внешний вид, способность оплодотворять яйцеклетки. При этом сила стресса может быть непосредственно связана с уменьшением количества и подвижности сперматозоидов в эякуляте. Главными причинами этого рассматривают избыточную выработку глюкокортикоидов, которые за счет снижения уровня гонадотропин-рилизинг-фактора могут уменьшать выработку тестостерона и сперматогенез в целом. В исследовании приняли уча-

стие 193 мужчины 38–49 лет. Все прошли тест, оценивающий уровень стресса, вызванный работой и прочими реальными жизненными факторами, которые могли привести к стрессу. Было четко установлено, что стресс значительно снижал качество спермы. При этом безработные имели более значительное ухудшение качества спермы по сравнению с работающими мужчинами вне зависимости от уровня стресса в служебных условиях. Результаты исследований показали, что психологический стресс негативно влияет на концентрацию сперматозоидов, их патоморфологические изменения, подвижность и способность к оплодотворению яйцеклетки, а интенсивность эмоционального стресса непосредственно влияет на количество сперматозоидов в эякуляте.

Одним из основных факторов, определяющих мужскую фертильность, является окислительный стресс, который, как известно, нарушает функции сперматозоидов человека и активирует внутренний каскад апоптоза в этих клетках. Одной из ключевых особенностей влияния окислительного стресса на сперматозоиды является индукция процесса перекисного окисления липидов, что приводит к образованию альдегидов, потенциально способных нарушить функцию сперматозоидов через образование комплексов ДНК и ключевых белков. Качество эякулята [10] сегодня оценивают по многим параметрам, в том числе измерений активных форм кислорода (АФК) – свободных радикалов в суспензии сперматозоидов. Избыточная продукция АФК характеризует оксидативный стресс, который имеет место у 38–50% больных с нарушениями качества спермы. Оксидативный стресс приводит к повреждению хромосом и последующим генетическим нарушениям. Это можно представить следующим образом. Воспалительные изменения половых органов мужчины, в том числе хронический простатит, ИППП, сахарный диабет, алиментарный дефицит антиоксидантов, обуславливают гиперпродукцию АФК (оксидативный стресс). Он приводит к нарушениям акросомальной реакции, позволяющей сперматозоиду проникать в яйцеклетку, снижает подвижность сперматозоидов, за счет окисления повреждает их ДНК. Повреждение ДНК хромосом сперматозоида и инициирует апоптоз, что приводит к бесплодию, а применение вспомогательных акушерских технологий, в частности ИКСИ (от англ. ICSI – IntraCyttoplasmic Sperm Injection, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида), способно вследствие мутаций в половых клетках вызвать не только раннее прерывание беременности, но и доминантные генетические мутации плода вплоть до злокачественных новообразований [11, 12].

У бесплодных мужчин уровни АФК в сперме повышены и могут вызывать нарушения фертильности спермы, повреждение ДНК сперматозоидов и снижать репродуктивный потенциал мужчины. Известно, что оксидативный стресс – результат дисбаланса между выработкой АФК и его захватом естественными антиоксидантами. Считается, что окислительный стресс является одним из основных факторов патогенеза дисфункции и повреждения ДНК спермы при мужском бесплодии [13–16]. У 25% бесплодных мужчин выявляются высокие уровни АФК в сперме, тогда как у фертильных мужчин они нормальны [16–18]. Хотя контролируемая выработка АФК бывает необходима для гиперактивации спермы, капацитации и акросомной реакции и естественного оплодотворения [19–21], избыточная выработка АФК незрелыми зародышевыми клетками и лейкоцитами усиливает перекисное окисление липидов, потерю подвижности сперматозоидов и повреждение их ДНК [18, 19].

Сперматозоиды особенно чувствительны к окислительному повреждению из-за большого количества полиненасыщенных жирных кислот в клеточной мембране [22–24]. Именно они обеспечивают подвижность, которая необхо-

дима для соединения мембран (например, акросомная реакция и взаимодействие сперматозоид–яйцеклетка), а также для повышения подвижности сперматозоидов. Тем не менее ненасыщенный характер этих молекул делает их уязвимыми к воздействиям свободных радикалов и процессам перекисного окисления липидов в цитоплазматической оболочке сперматозоидов. С началом этого процесса на поверхности сперматозоида происходит накопление липидных пероксидов (это и приводит к потере подвижности сперматозоидов), как результат – окислительное повреждение ДНК [25, 26].

Семенная плазма и сперматозоиды содержат ряд естественных антиоксидантов для защиты сперматозоидов от окислительного стресса, особенно на пост-тестикулярном уровне.

Спермоплазма содержит некоторое количество высокомолекулярных ферментативных антиоксидантов (супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза), а их дефицит вызывает повреждение ДНК сперматозоидов и мужское бесплодие [13, 22, 27–29]. Сперма содержит и неферментативные антиоксиданты (аскорбиновая кислота, α-токоферол, пируват, глутатион, L-карнитин, таурин и гипотаурин), которые являются основой способности бороться с окислительным стрессом [30–33]. Кроме того, в семенной плазме были обнаружены урат [34], пируват [23] альбумин, β-каротины и убиквинол [36].

У бесплодных мужчин с высокими уровнями АФК по сравнению с мужчинами, имеющими нормальные уровни АФК [37–39], семенная антиоксидантная способность подавлена. Мнения о причинах ее снижения – усиленная выработка АФК, ослабленный их захват или их сочетание [31, 40] – с развитием дисфункции спермы (включая повреждение ДНК) различны [13, 15, 41, 42]. Если высокие уровни АФК в сперме являются результатом (по крайней мере, частично) снижения ее способности нейтрализовывать и удалять АФК, вполне возможно лечебное применение средств, содержащих антиоксиданты [31, 40]. Хотя взаимосвязь между мужским бесплодием и дефицитом системных антиоксидантов до настоящего времени окончательно не установлена, возможно, что у бесплодных мужчин в результате курения, злоупотребления алкоголем и несоблюдения диеты может быть повышен риск дефицита антиоксидантов и витаминов, в частности витамина С [43], это может быть предметом дальнейших научных исследований.

Известно, что сперма взрослого здорового мужчины, кроме сперматозоидов, содержит витамин С, натрий, кальций, цинк, лимонную кислоту, фруктозу, белки – всего более 80 компонентов. Высокое содержание цинка в сперме, сперматозоидах, секрете и ткани простаты до недавнего времени оставалось до конца не выясненным. Изучению влияния микроэлементов на здоровье человека в последние годы уделяется большое внимание [44]. Это связано со значительной (до 70%) распространенностью их дефицита среди всех групп населения, а также чувствительностью органов и систем человека к их недостатку, доступностью клинико-эпидемиологической диагностики дефицитных состояний и наличием эффективных методов и средств коррекции. Примером являются такие элементы, как цинк и селен, не обладающие способностью накапливаться в организме [45].

Незаменимость цинка для роста и развития животных была доказана J.Raulin еще в 1869 г. Однако клинические проявления алиментарного дефицита цинка у человека были описаны только в 1961 г. доктором А.Prasad. Биологическое значение цинка обусловлено главным образом его участием во многих ферментных системах. К настоящему времени идентифицировано около 300 ферментов, представляющих более 50 разных групп, нуждающихся в цинке для выполнения своих функций.

Цинксодержащие ферменты делятся на 2 группы в зависимости от связи между металлом и белком: металлоферменты, где цинк прочно связан с белком, и металлоферментные комплексы, выполняющие структурную, каталитическую и регуляторную функции. Цинк является единственным металлом, представленным в каждом классе ферментов, и не может быть заменен никаким другим металлом. Он катализирует многочисленные реакции, входит в состав более 20 ферментов: альдолаза, карбоангидраза, аминоклевулет-дегидратаза; фосфотрансфераз (более 10 ферментов) – это тимидинкиназы, нуклеотидилтрансферазы, РНК- и ДНК-полимеразы. Цинк необходим для всех процессов, связанных с усиленным клеточным делением (рост, заживление ран, сперматогенез), активно участвует в метаболизме нуклеиновых кислот и синтезе белков. Он имеет ключевое значение для мужской репродуктивной системы:

- участвует в сперматогенезе;
- участвует в синтезе тестостерона;
- входит в состав фермента алкогольдегидрогеназа, который окисляет и обезвреживает поступивший в организм алкоголь;
- входит в состав супероксиддисмутазы, нейтрализующей избыток АФК;
- отвечает за сохранность генов в процессе сперматогенеза;
- обеспечивает нормальное созревание и подвижность сперматозоидов;
- обеспечивает оптимальную консистенцию сперматозоидов.

Участие цинка в физиологических и патофизиологических процессах во многом зависит от его содержания в организме. По данным ВОЗ [2], баланс цинка для человека составляет:

- поступление с пищей – 13 мг;
- вдыхание с воздухом – менее 0,1 мг;
- выделение с калом – 11 мг;
- выделение с мочой – 0,5 мг;
- выделение с потом – 0,78 мг;
- при каждой эякуляции организм мужчины теряет 1–3 мг цинка.

Общее содержание цинка в организме 2300 мг, в мягких тканях – 1800 мг. Цинк обнаружен во всех клетках и органах, но его содержание в них разное. Распределение его в органах и тканях связано со значением этого элемента для специфической деятельности данного органа. Наиболее богаты цинком гипофиз, сетчатка глаза, предстательная железа (более 150 мг); в печени, почках, мышцах, волосах, костной ткани – более 100 мг. Из металлов, содержащихся в головном мозге, цинк и железо присутствуют в наибольшем количестве, индекс цинк/железо равен 1, в других органах это соотношение значительно ниже.

Концентрация цинка в сыворотке крови взрослого человека – 10,7–22,9 мкмоль/л в связанном с белками состоянии. Циркадные колебания концентрации цинка в сыворотке крови имеют пики в 9 часов утра и в 6 часов вечера. Концентрация цинка в плазме крови равна приблизительно 100 мкг/100 мл и зависит от пола (у мужчин больше, чем у женщин), возраста (увеличивается в периоде интенсивного роста), от наличия беременности, от времени дня (больше утром).

По данным ВОЗ [2], потребность в цинке взрослого человека составляет 15 мг/сут. Обеспеченность цинком в значительной мере зависит от содержания животного белка в пище. Из смешанных рационов усваивается всего 10–30% цинка. Уровень цинка в высокобелковой диете может превышать его содержание в низкобелковой в 2–3 раза. Из продуктов, содержащих животные белки, всасывается до 60% цинка. Уменьшение количества белка в пище отрицательно влияет на обмен цинка даже при достаточ-

ном поступлении его с пищевыми продуктами. Низкобелковый рацион не только снижает всасывание цинка, но и увеличивает выведение эндогенного цинка. Причиной снижения уровня микроэлемента может быть пониженный синтез, или увеличенный распад связывающих его белков в клетках, или уменьшение поступления в клетку комплекса цинк-аминокислоты. Поэтому дефицит цинка на фоне низкобелкового питания особенно неблагоприятен.

Избыток белков в пище также отрицательно влияет на баланс цинка. На всасывание цинка влияет и аминокислотный состав пищи. Триптофан, глутамин не влияют на абсорбцию, а гистидин, лизин, цистин, являясь естественными хелатными комплексами, значительно увеличивают ее. Жиры, присутствующие в пище, ее снижают. Наиболее богаты цинком продукты животного происхождения – говядина, баранина, много его в курах, куриных яйцах, молоке, рыбе, морепродуктах. В продуктах растительного происхождения его тоже достаточно (бобовые, злаковые, ягоды, орехи, грибы, лекарственные растения), но из них он усваивается гораздо хуже, так как прочно связан хелатными связями с растительными белками – фитатами и образует труднорастворимые комплексы.

Наиболее чувствительными к потере цинка являются клетки, которые в физиологических условиях подвергаются быстрому обмену и частой пролиферации. Следовательно, патологические последствия дефицита цинка доминируют в этих тканях. Это в первую очередь относится к иммунной системе, эмбриональному развитию и репродуктивной системе у взрослых. Дефицит цинка может развиваться вследствие недостаточного поступления с пищей, повышенной потребности в нем или повышенной экскреции, генетических причин.

Дефицит цинка влияет на центральную и периферическую нервную систему. Расстройства проявляются поведенческими нарушениями, эмоциональной неустойчивостью, снижением способности к обучению, снижением памяти и периферическими нейропатиями, что объясняется аномальными функциями богатых цинком структур гиппокампа [45]. Кроме того, ионы цинка играют важную роль в метаболизме гормонов (в том числе половых). Например, при лечении пациентов с задержкой полового развития и низкорослостью клинический эффект цинка проявился в статистически значимом ускорении роста, снижении степени дефицита роста. Анализ изменения уровней гонадотропных и половых гормонов в случае задержки полового развития при нормальном росте выявил статистически значимое увеличение концентрации лютеинизирующего гормона у пациентов, получавших препараты цинка [46].

Содержание этого элемента в сперматозоидах очень высокое и составляет 1900 мкг/г. Считается, что именно сперматозоиды являются носителями запаса цинка, необходимого для нормального течения всех фаз дробления оплодотворенной яйцеклетки, вплоть до ее фиксации в полости матки [47]. Физиологическая роль цинка, содержащегося в секрете предстательной железы, заключается в реализации механизмов разобщения головки и хвоста сперматозоидов, а также способности хроматина к деконденсации.

Известно, что предстательная железа наиболее богата цинком и накапливает его. Количество цинка в ткани простаты в 10 раз больше, чем в ткани других органов [45]. Максимальная концентрация цинка – в периферической зоне и минимальная – в центральной. Ее антибактериальная защита связана с наличием свободного цинка (простатический антибактериальный фактор – цинк-пептидный комплекс). При бактериальном простатите отмечается снижение уровня цинка, который мало изменяется на фоне перорального приема этого микроэлемента. В противополож-

ность этому при абактериальном простатите наблюдается восстановление уровня цинка при его экзогенном поступлении. На фоне хронического простатита отмечается достоверное снижение уровня лимонной кислоты.

Развитие цинк-дефицитных состояний традиционно связывают с особенностями питания, дефицитом микроэлемента в рационе [51, 52]. Однако некоторые авторы считают, что местные геохимические условия оказывают более значительное воздействие на интенсивность накопления цинка в организме, чем тип питания [48], например, повышенное содержание железа, антагониста цинка, в питьевой воде [49]. Наиболее частыми причинами недостаточности цинка у взрослых являются: заболевания кишечника печени и почек; хронический стресс; курение; злоупотребление алкоголем; наркомания; прием противозачаточных средств, стероидов, антацидов, антигистаминных средств, тетрациклина, изониазида; лучевая терапия, производственные и бытовые интоксикации свинцом, кадмием, ртутью, оловом, медью, железом, кальцием; неадекватное питание (вегетарианство, неполноценное белковое питание); воздействие ионизирующей радиации. В настоящее время дефицит потребления цинка отмечен практически во всех регионах нашей страны. Уровень транспортных белков для цинка максимален в молодом возрасте. С возрастом содержание цинка в тканях снижается.

Одним из основных естественных антиоксидантов является селен. Оксидативный стресс имеет место в среднем у 38% (до 50%) пациентов с разными нарушениями сперматогенеза. Хронический бактериальный простатит приводит к увеличению продукции АФК в сперме в среднем в 15 раз (75% случаев), увеличивает аутоиммунные реакции против сперматозоидов – в 1,8–8,0 раза (40–74% случаев). Варикоцеле увеличивает продукцию АФК в 1,9 раза при отсутствии антиспермальных антител и в 8 раз при иммунном бесплодии (42–68% случаев). Действие хлорорганических поллютантов и других вредных веществ окружающей среды ведет к возрастанию уровня АФК в 1,2–1,5 раза.

Согласно Европейским рекомендациям [2] по применению витаминов и минералов суточная потребность взрослого человека в селене составляет примерно 65 мкг, а его оптимальная концентрация в сыворотке крови – 115–120 мкг/л. Главным источником селена в питании в нашей стране являются зерновые, особенно пшеница. В Российской Федерации крайне низкие уровни селена в почвах отмечаются в Забайкалье и Иркутской области [50]. Для значительного числа других регионов России и СНГ (Ленинградская, Псковская, Новгородская, Калужская, Брянская, Ярославская области, Поволжье, Алтайский край) характерен субоптимальный статус селена, не сопровождающийся дефицитом, но способный привести к снижению общей противоинфекционной, противовоспалительной резистентности организма, его устойчивости к стрессам.

В ряде регионов страны недостаточность селена помимо природных факторов связана с экологическими факторами. Селен является одним из важных не прямых антиоксидантов, т.е. агентом, способствующим детоксикации реакционно-способных производных кислорода в организме. Селен участвует в окислительно-восстановительных процессах, в синтезе функциональных специфических белков, обмене жиров и углеводов, детоксикации тяжелых металлов, оказывает антиоксидантное и радиопротекторное действие. Селен является антипролиферативным агентом, который рассматривается как онкопротектор, в том числе в отношении рака предстательной железы. Селен в виде селенопротеина входит в состав капсулы сперматозоида и несет ответственность за сохранность целостности жгутиков и таким образом подвижность сперматозоидов.

Высокой антирадикальной активностью обладает витамин Е ( $\alpha$ -токоферол). Токоферол помогает восстановиться свободному радикалу, но при этом сам становится не вполне полноценным. Его тоже надо восстанавливать, чтобы вернуть антиоксидантную активность. На помощь приходит аскорбиновая кислота, если она есть. Однако затем ее нужно восстановить ферментными антиоксидантами: пероксидазами и др. Таким образом, токоферолу для полноценной работы в организме необходима группа веществ. Жирорастворимый растительный пигмент из группы каротиноидов  $\beta$ -каротин, поступающий в организм, накапливается в нем и превращается в ретинол (витамин А), который также является антиоксидантом и, кроме всего прочего, способствует усвоению цинка. Поэтому сочетание селена, цинка,  $\beta$ -каротина, витаминов Е и С является оптимальным антиоксидантным комплексом.

Следует непременно учитывать, что для проявления антиоксидантных свойств организму необходимы дозы витаминов, значительно превышающие суточную потребность. В этом отношении ярким примером может служить антиоксидантный комплекс Селцинк® Плюс, в 1 таблетке которого содержится 180 мг (257% суточной потребности) витамина С и 31,5 мг (315% суточной потребности) витамина Е. Таблетка Селцинка Плюс содержит 7,2 мг цинка, 0,05 мг селена и 4,8 мг  $\beta$ -каротина (провитамина А). Как справедливо отмечают Е.А.Ефремов и соавт. [45], препарат Селцинк® Плюс в настоящее время доказал клиническую эффективность и безопасность, изучены его фармакологическое действие, отсутствие токсичности. Отмечена его высокая эффективность при лечении нарушений сперматогенеза и хронического простатита. Так, в результате приема Селцинка Плюс по 2 таблетки в течение месяца объем эякулята у больных хроническим простатитом увеличился на 39%, число сперматозоидов – на 56%, число нормальных форм – на 18%, а их общая подвижность – на 37%. Немаловажно и повышение уровня селена в эякуляте с 42 до 52 мкг/л (на 24%), что значительно улучшило качество и фертильность спермы.

О позитивных результатах терапии больных хроническим простатитом свидетельствуют нормализация морфологических характеристик предстательной железы и семенных пузырьков, снижение уровня лейкоцитов и улучшение мочеиспускания. Было показано, что применение препарата Селцинк® Плюс в комбинации с традиционной терапией при лечении хронического простатита в сочетании с аденомой простаты вполне оправдано, что достоверно подтверждено данными клинических и инструментальных исследований.

Данные о патогенезе расстройств мужской фертильности многообразны. Это и экологические причины, образ жизни и вредные привычки, интоксикации, соматические заболевания и ИППП, ожирение, эмоциональный и оксидативный стресс, гормональные расстройства и связанные с ними сексуальные нарушения и пр. Позитивная роль комплексных лекарственных препаратов, подобных препарату Селцинк® Плюс, содержащих цинк, селен, антиоксиданты в сбалансированной форме, показывает, что их преодоление возможно, но требует комплексного подхода и не только лекарственной терапии, но во многом и социальных перемен, способных улучшить демографическую ситуацию в обществе. Нет сомнения в том, что такой комплексный подход в общегосударственном масштабе требует дальнейшего пристального изучения.

#### Литература/References

1. Федеральная служба государственной статистики. Официальный сайт. <http://www.gks.ru/> / Federal'naia sluzhba gosudarstvennoi statistiki. Ofitsial'nyi sait. <http://www.gks.ru/> [in Russian]
2. ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения. Официальный сайт. <http://www.who.int/ru/> / VOZ – Vsemirnaia organizatsiia zdavookhraneniia. Ofitsial'nyi sait. <http://www.who.int/ru/> [in Russian]

3. Борисов В.В. Антиоксидативная терапия мужских сексуальных и репродуктивных расстройств. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (7): 41. / Borisov V.V. Antioksidativnaia terapiia muzhskikh seksual'nykh i reproductivnykh rasstroistv. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (7): 41. [in Russian]
4. UroWeb.ru. Урологический информационный портал, 2015. / UroWeb.ru. Urologicheskii informatsionnyi portal, 2015. [in Russian]
5. Шадеркина В.А., Болотова Е.В. Проблема здоровья мальчиков в современной России. UroWeb.ru. Урологический информационный портал. 2015. / Shaderkina V.A., Bolotova E.V. Problema zdorov'ia mal'chikov v sovremennoi Rossii. UroWeb.ru. Urologicheskii informatsionnyi portal. 2015. [in Russian]
6. Lotti F, Corona G, Vitale P et al. Current smoking is associated with lower seminal vesicles and ejaculate volume, despite higher testosterone levels, in male subjects of infertile couples. *Hum Reprod* 2015; 30: 590–602.
7. *Br Med J Open*, 2015.
8. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Бесплодие: определение, эпидемиология, причины, классификация, критерии прогноза. Эксперим. и клин. урология. 2014; 2. / Tiuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Tishova Yu.A. Besplodie: opredelenie, epidemiologiia, prichiny, klassifikatsiia, kriterii prognoza. *Eksperim. i klin. urologiia*. 2014; 2. [in Russian]
9. Panda B, Dash C, Padhy RN, Routray P. Effect of age and abstinence on semen quality: A retrospective study in a teaching hospital Priyadarsini Sunanda. *Asian Pacific J Reprod* 2014.
10. Виноградов И.В., Страшнова А.Л., Афанасьева Л.М. и др. Применение различных методов оценки сперматозоидов в клинической практике. Материалы XI Конгресса «Мужское здоровье». М., 2010; с. 195–7. / Vinogradov I.V., Strashnova A.L., Afanas'eva L.M. i dr. Primenenie razlichnykh metodov oisenki spermatozoidov v klinicheskoi praktike. *Materiialy XI Kongressa «Muzhskoe zdorov'e»*. М., 2010; s. 195–7. [in Russian]
11. Божedomov В.А. Мужское бесплодие. М., 2009. / Bozhedomov V.A. Muzhskoe besplodie. М., 2009. [in Russian]
12. Zini A, Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? *Asian J Androl* 2011; 13: 374
13. Zini A, San Gabriel M, Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage: a clinical perspective. *J Assist Reprod Genet* 2009; 26: 427–32.
14. Aitken RJ, de Iuliis GN, Finnie JM et al. Analysis of the relationships between oxidative stress, DNA damage and sperm vitality in a patient population: development of diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25: 2415–26.
15. Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK et al. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 11003–6.
16. Iwasaki A, Gagnon C. Formation of reactive oxygen species in spermatozoa of infertile patients. *Fertil Steril* 1992; 57: 409–16.
17. Zini A, Sigman M. Are tests of sperm DNA damage clinically useful? Pros and cons. *J Androl* 2009; 30: 219–29.
18. Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, Said TM. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 616–27.
19. Aitken RJ, Paterson M, Fisher H et al. Redox regulation of tyrosine phosphorylation in human spermatozoa and its role in the control of human sperm function. *J Cell Sci* 1995; 108 (Pt. 5): 2017–25.
20. Griveau JF, Le Lannou D. Reactive oxygen species and human spermatozoa: physiology and pathology. *Int J Androl* 1997; 20: 61–9.
21. De Lamirande E, Jiang H, Zini A et al. Reactive oxygen species and sperm physiology. *Rev Reprod* 1997; 2: 48–54.
22. Aitken RJ, Clarkson JS. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *J Reprod Fertil* 1987; 81: 459–69.
23. De Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species and human spermatozoa. I. Effects on the motility of intact spermatozoa and on sperm axonemes. *J Androl* 1992; 13: 368–78.
24. Zini A, Garrels K, Phang D. Antioxidant activity in the semen of fertile and infertile men. *Urology* 2000; 55: 922–6.
25. Alvarez JG, Touchstone JC, Blasco L, Storey BT. Spontaneous lipid peroxidation and production of hydrogen peroxide and superoxide in human spermatozoa. Superoxide dismutase as major enzyme protectant against oxygen toxicity. *J Androl* 1987; 8: 338–48.
26. Twigg J, Fulton N, Gomez E et al. Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation and effectiveness of antioxidants. *Hum Reprod* 1998; 13: 1429–36.
27. Chabory E, Damon C, Lenoir A et al. Epididymis seleno-independent glutathione peroxidase 5 maintains sperm DNA integrity in mice. *J Clin Invest* 2009; 119: 2074–85.
28. Weir CP, Robaire B. Spermatozoa have decreased antioxidant enzymatic capacity and increased reactive oxygen species production during aging in the Brown Norway rat. *J Androl* 2007; 28: 229–40.
29. Zini A, de Lamirande E, Gagnon C. Low levels of nitric oxide promote human sperm capacitation in vitro. *J Androl* 1995; 16: 424–31.
30. Smith R, Vantman D, Ponce J, Escobar J, Lissi E. Total antioxidant capacity of human seminal plasma. *Hum Reprod* 1996; 11: 1655–60.
31. Zini A, De Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species in semen of infertile patients: levels of superoxide dismutase- and catalase-like activities in seminal plasma and spermatozoa. *Int J Androl* 1993; 16: 183–8.
32. Kobayashi T, Miyazaki T, Natori M, Nozawa S. Protective role of superoxide dismutase in human sperm motility: superoxide dismutase activity and lipid peroxide in human seminal plasma and spermatozoa. *Hum Reprod* 1991; 6: 987–91.
33. Zini A, Schlegel PN. Catalase mRNA expression in the male rat reproductive tract. *J Androl* 1996; 17: 473–80.
34. Thiele JJ, Friesleben HJ, Fuchs J, Ochsendorf FR. Ascorbic acid and urate in human seminal plasma: determination and interrelationships with chemiluminescence in washed semen. *Hum Reprod* 1995; 10: 110–5.
35. Kalthur G, Adiga SK, Upadhy D et al. Effect of cryopreservation on sperm DNA integrity in patients with teratospermia. *Fertil Steril* 2008; 89: 1723–7.
36. Tauber PF, Zaneveld LJ, Propping D, Schumacher GF. Components of human split ejaculates. I. Spermatozoa, fructose, immunoglobulins, albumin, lactoferrin, transferrin and other plasma proteins. *J Reprod Fertil* 1975; 43: 249–67.
37. Smith R, Vantman D, Ponce J et al. Total antioxidant capacity of human seminal plasma. *Hum Reprod* 1996; 11: 1655–60.
38. Lewis SE, Sterling ES, Young IS, Thompson W. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1997; 67: 142–7.
39. Sanocka D, Miesel R, Jedrzejczak P, Kurpisz MK. Oxidative stress and male infertility. *J Androl* 1996; 17: 449–54.
40. Lewis SE, Boyle PM, McKinney KA, Young IS, Thompson W. Total antioxidant capacity of seminal plasma is different in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1995; 64: 868–70.
41. Appasamy M, Muttukrishna S, Pizzey AR et al. Relationship between male reproductive hormones, sperm DNA damage and markers of oxidative stress in infertility. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 159–65.
42. Verit FF, Verit A, Kocyigit A et al. No increase in sperm DNA damage and seminal oxidative stress in patients with idiopathic infertility. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 339–44.
43. Hampl JS, Taylor CA, Johnston CS. Vitamin C deficiency and depletion in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Am J Public Health* 2004; 94: 870–5.
44. Мухина Ю.Г., Ключников С.О., Нетребенко О.К., Щеплягина Л.А. Клиническое значение нарушений метаболизма цинка. 2011. / Mukhina Yu.G., Kliuchnikov S.O., Netrebenko O.K., Shcheplyagina L.A. Klinicheskoe znachenie narushenii metabolizma tsinka. 2011. [in Russian]
45. Ефремов Е.А., Охоботов Д.А., Мельник Я.И. Применение препарата Селцинк Плюс в комбинированной терапии хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Эксперим. и клин. урология, 2014. / Efremov E.A., Okhobotov D.A., Mel'nik Ia.I. Primenenie preparata Seltsink Plus v kombinirovannoi terapii khronicheskogo prostatita i dobrokachestvennoi giperplazii predstatel'noi zhelezy. *Eksperim. i klin. urologiia*, 2014. [in Russian]
46. Козаренко В.Г. Дефицит цинка у детей с задержкой роста и полового развития. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. / Kozarenko V.G. Defitsit tsinka u detei s zaderzhkoi rosta i polovogo razvitiia. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb.*, 2008. [in Russian]
47. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. и др. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М., 1991. / Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A. i dr. Mikroelementozy cheloveka: etiologiia, klassifikatsiia, organopatologiia. М., 1991. [in Russian]
48. Алексеев В.А., Алещукин Л.В. и др. Цинк и кадмий в окружающей среде. М., 1992. / Alekseenko V.A., Aleshchukin L.V. i dr. Tsink i kadmii v okruzhaiushchei srede. М., 1992. [in Russian]
49. Скальный А.В. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро- и микроэлементов при нарушениях гомеостаза у обследуемых из различных климатогеографических регионов. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. / Skal'nyi A.V. Ekologo-fiziologicheskoe obosnovanie effektivnosti ispol'zovaniia makro- i mikroelementov pri narusheniakh gomeostaza u obsleduemykh iz razlichnykh klimatogeograficheskikh regionov. *Dis. ... d-ra med. nauk. М.*, 2000. [in Russian]
50. Golubkina N.A., Alfthan G.V. The human selenium status in 27 regions of Russia. *J Trace Elem Med Biol* 1999; 13: 15–20.
51. Коровина Н.А. Профилактика рахита у детей: применение кальция. Лечащий врач. 2004; 1: 56–8. / Korovina N.A. Profilaktika rakhita u detei: primeneniye kal'tsiia. *Lechashchii vrach*. 2004; 1: 56–8. [in Russian]
52. Ruel MT, Rivera JA, Santizo M-C et al. Impact of Zinc Supplementation on Morbidity From Diarrhea and Respiratory Infections Among Rural Guatemalan Children. *Pediatrics* 1997; 99: 808–13. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Борисов Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. нефрологии и гемодиализа ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: vwb56@yandex.ru