

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУЖСКОЙ СУБФЕРТИЛЬНОСТИ ПРИ ОЖИРЕНИИ: ОБЗОР ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

© Л.М. Яковлева, В.В. Порфирьев

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Чебоксары

Для цитирования: Яковлева Л.М., Порфирьев В.В. Патогенетические аспекты мужской субфертильности при ожирении: обзор экспериментальных и клинических исследований // Урологические ведомости. – 2019. – Т. 9. – № 2. – С. 37–42. <https://doi.org/10.17816/uroved9237-42>

Поступила: 26.02.2019

Одобрена: 14.05.2019

Принята к печати: 19.06.2019

Эпидемия ожирения в XXI в. является актуальной проблемой общественного здравоохранения. Ожирение служит причиной множества патологических состояний. Последние данные указывают на связь репродуктивного здоровья с ожирением, в частности со снижением качества и количества эякулята у мужчин. Тем не менее данные о влиянии ожирения на параметры спермограммы противоречивы. Целью данного обзора стало изучение связи индекса массы тела с параметрами эякулята в эксперименте у мужчин репродуктивного возраста. В данной статье были рассмотрены результаты исследований на животных, а также систематические обзоры исследований, проведенных в клинических условиях.

Ключевые слова: индекс массы тела; избыточная масса тела; ожирение; мужское бесплодие; спермограмма; сперматогенез.

PATHOGENETIC ASPECTS OF MALE SUBFERTILITY IN OBESITY: A REVIEW OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES

© L.M. Jakovleva, V.V. Porfiriev

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Cheboksary, Russia

For citation: Jakovleva LM, Porfiriev VV. Pathogenetic aspects of male subfertility in obesity: a review of experimental and clinical studies. *Urologicheskie vedomosti*. 2019;9(2):37-42. <https://doi.org/10.17816/uroved9237-42>

Received: 26.02.2019

Revised: 14.05.2019

Accepted: 19.06.2019

The obesity epidemic in the 21st century is an actual public health problem. The obesity is the cause of many pathological conditions in humans. According to the latest data there is a link between reproductive health and obesity, in particular, with a decrease in the quality and quantity of ejaculate in men. Nevertheless information about the effect of obesity on the parameters of spermogram is controversial. The purpose of this review was to study the relationship of body mass index with sperm parameters in animal experiments and indicators in men of reproductive age. This article reviewed the results of studies conducted on animals, as well as systematic reviews of studies conducted in a clinical setting.

Keywords: body mass index; overweight; obesity; male infertility; spermogram; spermatogenesis.

Избыточный вес и ожирение приобретают характер эпидемии во всем мире. Распространенность ожирения увеличилась почти в три раза с 1975 по 2016 г. В настоящее время более 1,9 млрд взрослых имеют избыточный вес, из них более 650 млн страдают ожирением [1]. Избыточный вес и ожирение определяют как ненормальное или чрезмерное

накопление жира, которое может ухудшить состояние здоровья, привести к развитию целого ряда болезней, сокращающих продолжительность жизни населения и снижающих ее качество. Для классификации избыточного веса и ожирения у взрослых обычно используют индекс массы тела (ИМТ). ИМТ больше или равный 25 кг/м² свидетельствует

об избыточном весе, а более 30 кг/м² — об ожирении. В 2013 г. доля мужчин с избыточным весом увеличилась в среднем до 36,9 % [2].

Изучение роли избыточного веса и ожирения в развитии субфертильности у мужчин весьма актуально, поскольку в репродуктивном возрасте значительное количество пар имеют избыточный вес и ожирение [3]. В большинстве оригинальных исследований, опубликованных в разных странах с 2000 г., отмечена тенденция к снижению общего количества или концентрации сперматозоидов. Возможно, изменение качества эякулята за последние несколько десятилетий связано с особенностями современного образа жизни, в частности с эндокринными нарушениями и ожирением [4].

Аналогичные результаты были получены и при экспериментальных исследованиях на животных. Данные литературы свидетельствуют о негативном влиянии рациона с высоким содержанием жиров на объем эякулята животных, количество, морфологию и подвижность сперматозоидов, а также на их фертильность. Так, экспериментальное кормление кроликов пищей, обогащенной холестерином, значительно повышало содержание общего холестерина в сыворотке крови. При помощи методов газовой хроматографии и масс-спектрометрии зарегистрировано повышение концентрации холестерина и в сперматозоидах, причем уровень холестерина был особенно высок в акросомальной области [5]. Одновременно с этим у данных животных определялось значительно снизился объем эякулята и подвижность сперматозоидов. Кроме того, происходят изменения в морфологии сперматозоидов, которые проявляются в виде патологии головки и наличия цитоплазматической капли в жгуте [5]. T.E. Saez Lancellotti et al. (2013) показали, что высокожировая диета у белых новозеландских кроликов способствовала значительному повышению уровня холестерина не только в сыворотке, но и в мембране сперматозоидов, что в конечном счете изменило специфические функции мембраны: осмотическую резистентность, акросомную реакцию и реакцию капацитации. У кроликов с гиперхолестеринемией наблюдалось заметное уменьшение объема эякулята, количества сперматозоидов и процента их подвижности со значительным увеличением аномальных форм половых клеток [6].

Авторы экспериментальной работы (2017) отмечали достоверное снижение концентрации сперматозоидов у животных, которых кормили пищей

с высоким содержанием жира с 12 до 36 нед. жизни, при этом различия в других параметрах спермограммы отсутствовали. Одновременно было показано значительное снижение успешности зачатия у кроликов с избыточной массой тела ($35 \pm 9,2$ %) по сравнению с контрольной группой, где данный показатель составил $64 \pm 8,9$ % [7].

В литературе представлено достаточно данных о влиянии ожирения самцов животных на их потомство. T. Fullston et al. (2013) доказали, что диета с высоким содержанием жира у самцов мышей C57BL6 в течение 10 недель приводит к увеличению содержания жировой ткани на 21 % и инициирует передачу ожирения и инсулинорезистентности в двух последующих поколениях. Авторы при этом обнаружили, что ожирение вызывает изменение содержания микроРНК сперматозоидов и снижение метилирования ДНК в половых клетках на 25 %. Предполагается, что индуцированное диетой ожирение у мышей модулирует содержание микроРНК и статус метилирования сперматозоидов, которые инициируют передачу ожирения и нарушение метаболического обмена у будущих поколений [8].

В то же время в более раннем систематическом обзоре и метаанализе 2010 г. не выявлено каких-либо связей между повышенным ИМТ и параметрами спермограммы [9]. Важно отметить, что существуют лишь единичные работы, свидетельствующие об отсутствии влияния ИМТ на параметры спермогенеза. Так, исследование 154 бесплодных мужчин с различным ИМТ в 2016 г. показало отсутствие различий в количестве сперматозоидов, концентрации, морфологии и их подвижности [10]. Однако на сегодняшний момент негативное влияние ожирения на параметры эякулята и связь с мужским бесплодием подтверждено множеством работ [11–16]. С увеличением количества работ и накоплением экспериментальных данных подтверждается негативное влияние избыточного веса тела на параметры спермограммы. Так, в систематическом обзоре и метаанализе 2013 г., где собраны результаты исследований 13 077 мужчин, продемонстрировано, что избыточный вес и ожирение повышают риск возникновения азооспермии или олигозооспермии [17]. В метаанализе 2017 г., куда уже вошли 25 исследований с данными 26 814 мужчин, установлено, что повышенный ИМТ связан с меньшей концентрацией, объемом и количеством сперматозоидов с минимальным влиянием на их подвижность [18].

Большинство работ свидетельствует о наличии связи между избыточной массой тела, ожирением и параметрами эякулята. Анализ результатов обследования 1558 мужчин (средний возраст — 19 лет) показал, что избыточная масса тела и ожирение достоверно приводят к снижению концентрации и общего количества сперматозоидов в эякуляте, не влияя при этом на объем эякулята и подвижность сперматозоидов [19]. В то же время согласно данным ретроспективного анализа 472 мужчин, средний возраст которых составил $32,8 \pm 0,3$ года, выявлена связь между увеличением ИМТ и возрастанием частоты олигозооспермии и уменьшением числа прогрессивно подвижных сперматозоидов [20]. Проспективное исследование 439 мужчин в 2016 г. также продемонстрировало значительное снижение концентрации сперматозоидов у бесплодных мужчин с более высоким ИМТ [21]. S. Belloc et al. (2014) изучали данные исследований 10665 мужчин и выяснили, что увеличение ИМТ от 20–25 до 40 кг/м² способствует уменьшению объема эякулята в среднем с $3,3 \pm 1,6$ до $2,7 \pm 1,6$ мл, концентрации сперматозоидов — с $56,4 \pm 54,9$ до $39,4 \pm 51,0$ млн/мл, общего количества сперматозоидов — с 171 ± 170 до 92 ± 95 млн и прогрессивно-подвижных сперматозоидов с $36,9 \pm 16,8$ до $34,7 \pm 17,1$ %. Доля случаев с азооспермией и криптозооспермией увеличивалась с 1,9 до 9,1 % и с 4,7 до 15,2 % соответственно, доля нормальных форм не уменьшалась [22].

Результаты одной из последних опубликованных работ 2017 г. показывают, что у мужчин с ожирением общее количество сперматозоидов, концентрация сперматозоидов и их подвижность бывают ниже минимальных контрольных показателей ВОЗ, чем у мужчин с нормальным весом [18].

Этиология мужского бесплодия, обусловленного ожирением, носит многофакторный характер. Патогенетические механизмы, связанные с негативным влиянием ожирения на сперматогенез, включают в себя повышение температуры гонад, гиперэстрогенизм, гипогонадотропный гипогонадизм, диабет, половую дисфункцию, изменения в эпигенетике сперматогенеза и другие нарушения.

Одним из основных звеньев нарушения нормального прогресса сперматогенеза является снижение уровня тестостерона и повышение концентрации эстрогенов в плазме крови. Избыточный вес у мужчин приводит к повышению ароматазной активности с усилением превращения андрогенов в эстрогены в белой жировой ткани, а повышенная

концентрация лептина снижает выработку тестостерона в клетках Лейдига [23]. Лептин в нормальных концентрациях стимулирует выброс лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, однако у пациентов с ожирением его избыточное содержание в сыворотке крови вызывает резистентность предположительно за счет снижения его транспорта через гематоэнцефалический барьер [24, 25]. Вследствие повышенной концентрации эстрогенов в сыворотке крови по механизму обратной связи снижается выработка гонадотропных гормонов гипофизом. Разрушение петли обратной связи в итоге приводит к значительному снижению выработки тестостерона. Кроме того, гипоксемия, вызванная апноэ во сне у мужчин, страдающих ожирением, служит еще одной причиной снижения концентрации утреннего тестостерона в организме [26]. Нарушается также баланс и других гормонов, таких как лептин, фолликулостимулирующий гормон, грелин и ингибин В [27–29].

Повышение температуры мошонки, обусловленное накоплением жировой ткани в области бедра, живота и мошонки, может негативно влиять на сперматогенез [30].

Известно о способности жировой ткани продуцировать адипоцитокнины, которые участвуют в регуляции гомеостаза как в самой жировой ткани, так и системно, а также регуляции местного иммунитета [31, 32]. Чрезмерное накопление жировой ткани ведет к существенным изменениям в количестве и активности иммунных клеток. Это касается прежде всего лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток. Одновременно угнетается работа других клеток — эозинофилов и нескольких подмножеств Т-лимфоцитов. Этот дисбаланс лежит в основе развития местного и системного воспаления, связанного с ожирением [31, 33–35].

У мужчин с ожирением повышенный уровень окислительного стресса, вызванный увеличением активности семенных макрофагов, приводит к нарушению целостности ДНК сперматозоидов [36, 37]. В настоящее время установлено, что дефекты ДНК сперматозоидов связаны с мужским бесплодием. Фрагментация ДНК представляет собой одно- и двухцепочечные разрывы молекулы нуклеиновой кислоты. Для их определения наиболее часто используют метод TUNEL (Terminal Uridine Nick-End Labelling). Данный метод основан на возможности с помощью терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы скреплять участки нуклеиновой кислоты диоксиуридина трифосфатом, меченным

изотиоцианатными производными флуоресцеина. Затем сперматозоиды помещают на предметные стекла и исследуют с помощью флуоресцентной микроскопии. Поврежденность структуры ДНК оценивают по свечению клетки. Степень повреждения ДНК (индекс фрагментации) рассчитывают как отношение числа сперматозоидов с поврежденной ДНК на 100 исследуемых сперматозоидов. При индексе фрагментации 25–30 % потенциал наступления спонтанной беременности удовлетворительный, при 15–24 % — хороший, при менее 15 % — высокий [38]. В случае индекса фрагментации более 30 % вероятность наступления беременности считается крайне низкой. Так, индекс фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с ожирением колеблется от 21,9 до 27 % по сравнению с 15 до 19,9 % у мужчин с нормальной массой тела. Тучные мужчины также имеют повышенный риск значительного увеличения фрагментации ДНК [39, 40]. Существуют и другие методики определения фрагментации ДНК сперматозоидов. По схожести с методом TUNEL принципу, диагностируют фрагментацию ДНК по методу ISNT (In-Situ Nick Translation assay). При использовании метода COMET, известном также как SCGE (Single Cell Gel Electrophoresis) сперматозоид лизируют в растворе, а затем осуществляют его электрофорез. Низкомолекулярные фрагменты ДНК перемещаются в сторону анода, образуя так называемый «хвост кометы», тогда как неповрежденные высокомолекулярные нити ДНК остаются на месте, образуя «голову кометы». «Комету» окрашивают, и по интенсивности флуоресценции «хвоста» определяют степень фрагментации ДНК сперматозоида. Еще одним методом определения фрагментации ДНК сперматозоидов является SCD (Sperm Chromatin Dispersion test) — тест дисперсии спермального хроматина. В случае если фрагментация отсутствует, поле дисперсии будет большим, а в случае наличия фрагментации оно будет небольших размеров или вовсе отсутствовать [36, 41].

Благодаря вышеперечисленным методам можно говорить о клинической значимости фрагментации ДНК для прогнозирования беременности и о связи повреждений ядра сперматозоидов с низкими показателями оплодотворения, плохой имплантацией эмбрионов и повышенным числом выкидышей [42–44]. Известно, что у лиц с ожирением достоверно увеличивается процент сперматозоидов с фрагментированной ДНК. Этот показатель можно считать одним из наиболее важных в патогенезе

нарушений половой функции у мужчин с ожирением [36, 40, 45].

В дополнение к непосредственному влиянию, которое оказывает ожирение на мужчин, представлены доказательства, что негативные эффекты могут передаваться потомству посредством генетических и эпигенетических изменений в ДНК половых клеток [8, 46, 47].

Таким образом, большинство исследований свидетельствует о наличии связи ожирения с уменьшением концентрации, объема и количества сперматозоидов при минимальном влиянии на их подвижность и морфологию. Однако, несмотря на множество опубликованных за последнее десятилетие работ, до сих пор неясны патогенетические механизмы влияния избыточного веса и ожирения на качество эякулята.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact Sheet [Internet]. WHO; 2016 [cited 2018 Dec 12]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8).
3. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14(6):482–487. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3282f1d6cb>.
4. Virtanen HE, Jørgensen N, Toppari J. Semen quality in the 21st century. *Nat Rev Urol*. 2017;14(2):120–130. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.261>.
5. Saez Lancellotti TE, Boarelli PV, Monclus MA, et al. Hypercholesterolemia impaired sperm functionality in rabbits. *PLoS One*. 2010;5(10):e13457. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013457>.
6. Saez Lancellotti TE, Boarelli PV, Romero AA, et al. Semen quality and sperm function loss by hypercholesterolemic diet was recovered by addition of olive oil to diet in rabbit. *PLoS One*. 2013;8(1):e52386. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052386>.
7. Marco-Jiménez F, Vicente JS. Overweight in young males reduce fertility in rabbit model. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180679. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180679>.
8. Fullston T, Ohlsson Teague EM, Palmer NO, et al. Paternal obesity initiates metabolic disturbances in two generations of mice with incomplete penetrance to the F2 generation and alters the transcriptional profile of testis and sperm microRNA content. *FASEB J*. 2013;27(10):4226–4243. <https://doi.org/10.1096/fj.12-224048>.
9. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-

- analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):293-311. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp047>.
10. Dubeux VT, Renovato T, Esteves AC, et al. The impact of obesity on male fecundity: a Brazilian study. *JBRA Assist Reprod*. 2016;20(3):137-41. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20160031>.
 11. Katib A. Mechanisms linking obesity to male infertility. *Cent European J Urol*. 2015;68(1):79-85. <https://doi.org/10.5173/ceju.2015.01.435>.
 12. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect*. 2000;108(10):961-966. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108961>.
 13. Sallmén M, Sandler DP, Hoppin JA, et al. Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology*. 2006;17(5):520-523. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000229953.76862.e5>.
 14. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, et al. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod*. 2007;22(6):1634-7. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem035>.
 15. Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod*. 2007;22(9):2488-2493. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem139>.
 16. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Шеина Ю.И. Параметры эякулята у пациентов с абдоминальным ожирением // Андрология и генитальная хирургия. – 2015. – Т. 16. – № 1. – С. 88–93. [Epanchintseva EA, Selyatitskaya VG, Sheina Yul. Ejaculate parameters in patients with abdominal obesity. *Andrology and genital surgery journal*. 2015;16(1):88-93. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2015-1-88-93>.
 17. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(3):221-231. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms050>.
 18. Guo D, Wu W, Tang Q, et al. The impact of BMI on sperm parameters and the metabolite changes of seminal plasma concomitantly. *Oncotarget*. 2017;8(30):48619-48634. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14950>.
 19. Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril*. 2004;82(4):863-870. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.03.056>.
 20. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, et al. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2222-2225. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.10.011>.
 21. Alshahrani S, Ahmed AF, Gabr AH, et al. The impact of body mass index on semen parameters in infertile men. *Andrologia*. 2016;48(10):1125-1129. <https://doi.org/10.1111/and.12549>.
 22. Belloc S, Cohen-Bacrie M, Amar E, et al. High body mass index has a deleterious effect on semen parameters except morphology: results from a large cohort study. *Fertil Steril*. 2014;102(5):1268-73. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.1212>.
 23. Hausman GJ, Barb CR, Lents CA. Leptin and reproductive function. *Biochimie*. 2012;94(10):2075-2081. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.02.022>.
 24. Солодилова Е.А., Кравец Е.Б., Кондратьева Е.И., Горбатенко Е.В. Влияние метаболических и гормональных нарушений на половое созревание мальчиков с ожирением и метаболическим синдромом // Вопросы детской диетологии. – 2011. – Т. 9. – № 4. – С. 61–71. [Solodilova EA, Kravets EB, Kondrat'eva EI, Gorbatenko EV. Influence of metabolic and hormonal disorders on puberty in boys with obesity and metabolic syndrome. *Problems of pediatric nutrition*. 2011;9(4):61-71. (In Russ.)]
 25. Banks WA. Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity. *Curr Pharm Des*. 2001;7(2):125-133. <https://doi.org/10.2174/1381612013398310>.
 26. Burschtin O, Wang J. Testosterone deficiency and sleep apnea. *Sleep Med Clin*. 2016;11(4):525-529. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.08.003>.
 27. Liu Y, Ding Z. Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society. *Reproduction*. 2017;154(4): R123-R131. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0161>.
 28. Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotaling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertil Steril*. 2017;107(4):848-859. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.115>.
 29. Бурмистрова Т.А., Зыкова Т.А. Метаболический синдром и мужское репродуктивное здоровье // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 112. – № 5. – С. 9–14. [Burmistrova TA, Zyкова TA. Metabolic syndrome and male reproductive health. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2012;112(5):9-14. (In Russ.)]
 30. Shafiq A, Olfat S. Scrotal lipomatosis. *Br J Urol*. 1981;53(1):50-4. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1981.tb03128.x>.
 31. Косыгина А.В. Адипоцитокины в научной и клинической практике // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8. – № 1. – С. 32–39. [Kosygina AV. Adipotsitokiny v nauchnoy i klinicheskoy praktike. *Obesity and metabolism*. 2011;8(1):32-39. (In Russ.)]
 32. Крюков Н.Н., Гинзбург М.М., Киселева Е.В. Современный взгляд на роль асептического воспаления жировой ткани в генезе ожирения и метаболического синдрома // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19. – № 4. – С. 305–310. [Kryukov NN, Ginzburg MM, Kiseleva EV. Up-to-date view at the role of aseptic inflammation of adipose tissue in the genesis of obesity and metabolic syndrome. *Arterialnaia gipertenziia*. 2013;19(4):305-310. (In Russ.)]
 33. Cildir G, Akincilar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. *Trends Mol Med*. 2013;19(8):487-500. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2013.05.001>.
 34. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol*. 2014;222(3): R113-127. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0283>.

35. Кологривова И.В., Кошельская О.А., Сусллова Т.Е., и др. Взаимосвязь факторов воспаления и метаболических параметров при ожирении у пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска // Российский кардиологический журнал. — 2018. — Т. 23. — № 5. — С. 27–33. [Kologrivova IV, Koshelskaya OA, Suslova TE, et al. Interplay of inflammation and metabolic factors in comorbid obesity and arterial hypertension of high and very high risk. *Russian journal of cardiology*. 2018;23(5):27-33. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-27-33>.
36. Витязева И.И., Алташина М.В., Мун Т.В., Трошина Е.А. Влияние ожирения на индекс фрагментации ДНК сперматозоидов и исходы программ ЭКО // Проблемы эндокринологии. — 2015. — Т. 61. — № 5. — С. 48–55. [Vitiyazeva II, Altashina MV, Mun TV, Troshina EA. Influence of obesity on sperm DNA fragmentation index and outcomes of IVF programs. *Probl Endokrinol*. 2015;61(5):48-55. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl201561548-55>.
37. Zorn B, Vidmar G, Meden-Vrtovec H. Seminal reactive oxygen species as predictors of fertilization, embryo quality and pregnancy rates after conventional *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Int J Androl*. 2003;26(5):279-285. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2605.2003.00424.x>.
38. Evenson DP, Larson KL, Jost LK. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl*. 2002;23(1):25-43. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2002.tb02599.x>.
39. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, et al. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl*. 2006;27(3):450-452. <https://doi.org/10.2164/jandrol.05124>.
40. Dupont C, Faure C, Sermondade N, et al. Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients. *Asian J Androl*. 2013;15(5):622-625. <https://doi.org/10.1038/aja.2013.65>.
41. Метелев А.Ю. Влияние гипербарической оксигенации на степень фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с идиопатическим бесплодием: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2016. — 24 с. [Metelev A.Yu. Vliyaniye giperbaricheskoy oksigenatsii na stepen' fragmentatsii dnk spermatozoidov u muzhchin s idiopatcheskim besplodiem. [dissertation] Moscow; 2016. 24 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://dlib.rsl.ru/01006659111>. Ссылка активна на 14.04.2019.
42. Sakkas D, Alvarez JG. Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin, impact on reproductive outcome, and analysis. *Fertil Steril*. 2010;93(4):1027-1036. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.046>.
43. Руднева С.А., Брагина Е.Е., Ариффулин Е.А., и др. Фрагментация ДНК в сперматозоидах и ее взаимосвязь с нарушением сперматогенеза // Андрология и генитальная хирургия. — 2014. — Т. 15. — № 4. — С. 26–33. [Rudneva SA, Bragina EE, Arifulin EA, et al. DNA fragmentation in spermatozoa and its relationship with impaired spermatogenesis. *Andrology and genital surgery journal*. 2014;15(4):26-33. (In Russ.)]
44. Брагина Е.Е., Ариффулин Е.А., Хафизова П.О., Харчилава Р.Р. Структуры хроматина сперматозоидов человека и фрагментация ДНК в норме и при нарушениях фертильности // Врач. — 2013. — № 2. — С. 81–85. [Bragina EE, Arifulin EA, Khafizova PO, Kharchilava RR. Human sperm chromatin structures and DNA fragmentation in health and infertility. *Vrach*. 2013;(2):81-85. (In Russ.)]
45. Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, et al. Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity. *BJU Int*. 2012;110(6):863-867. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10813.x>.
46. McPherson NO, Fullston T, Bakos HW, et al. Obese father's metabolic state, adiposity, and reproductive capacity indicate son's reproductive health. *Fertil Steril*. 2014;101(3):865-873. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.007>.
47. Soubry A, Schildkraut JM, Murtha A, et al. Paternal obesity is associated with IGF2 hypomethylation in newborns: results from a newborn epigenetics study (NEST) cohort. *BMC Med*. 2013;11:29. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-29>.

Сведения об авторах:

Любовь Максимовна Яковлева — д-р биол. наук, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии. ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Чебоксары. E-mail: 28Lybov@mail.ru.

Вячеслав Владимирович Порфирьев — ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии. ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Чебоксары. E-mail: kypol55@gmail.com.

Information about the authors:

Ljubov M. Jakovleva — Doctor of Biological Science, Professor of Department of Normal and Pathological Physiology. Chuvash State University named after I.N. Ulyanov of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Cheboksary, Russia. E-mail: 28Lybov@mail.ru.

Vyacheslav V. Porfiriev — Assistant of Department of Normal and Pathological Physiology. Chuvash State University named after I.N. Ulyanov of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Cheboksary, Russia. E-mail: kypol55@gmail.com.