

# Ожирение, энергетический баланс и сперматогенез

Расширенный реферат статьи Oliveira P.F., Sousa M., Silva B.M., Monteiro M.P., Alves M.G. Obesity, energy balance and spermatogenesis // Reproduction 2017: 153: R173–R185.

Реферат подготовлен И.В. Полубоариновой.

Ожирение достигло масштабов пандемии. Это затрагивает все большее число детей, подростков и молодых людей, которые в течение более длительного периода времени подвергаются воздействию бессимптомных нарушений, сопутствующих этому заболеванию. Бесплодие является одной из важных сопутствующих патологий, которые связаны с энергетической дисфункцией, вызванной ожирением. Сперматогенез — это высоко регулируемый процесс, определяемый специфическими энергетическими требованиями. Репродуктивный потенциал мужчин зависит от гормонально-зависимых и независимых стимулов, контролирующих качество спермы. Имеются противоречивые данные о влиянии избыточного веса и ожирения у мужчин на качество сперматозоидов, а также о возможном наследовании ожирения, индуцированного отцовскими эпигенетическими признаками. Кроме того, остается спорным вопрос о том, может ли значительная потеря веса, вызванная вмешательством в образ жизни, лекарствами или бариатрической хирургией, принести или не принести пользу страдающим ожирением мужчинам, стремящимся к отцовству. В данном обзоре авторы обсуждают то, как энергетический баланс может модулировать сигнальные пути гормонов и качество спермы у мужчин с избыточным весом и ожирением. Здесь мы предлагаем обсудить, как баланс энергии может модулировать качество спермы у мужчин с ожирением. Также рассматриваются некоторые молекулярные механизмы, которые опосредуют связанную с ожирением дисфункцию мужской репродуктивной системы, и то, как отцовское ожирение может привести к наследованию признака. Наконец, авторы обсудят, как изменения образа жизни и устойчивая потеря веса, особенно достигаемая с помощью бариатрической хирургии, могут обратить вспять некоторые из пагубных последствий ожирения у мужчин и их потомков.

## Введение

Пищевые привычки развивались в сторону увеличения потребления обработанных продуктов, богатых сахарами и насыщенными жирами, которые стали более привлекательными и доступными за последние несколько десятилетий. Количество людей с избыточным весом и ожирением увеличилось одновременно с установлением этих диетических привычек и малоподвижного образа жизни, что привело к ожирению к уровню пандемии. Всемирная организация здравоохранения опубликовала соответствующую статистику, согласно которой почти 2 млрд взрослых уже имеют избыточный вес, а более трети из них страдают ожирением [102], при этом ожидается, что эти цифры будут продолжать расти. Тревожно, что число детей, подростков и молодых людей с нарушениями обмена веществ также растет в геометрической прогрессии, а это означает, что им придется сталкиваться с этим заболеванием в течение длительного периода своей жизни [102]. Следовательно, некоторые из скрытых

проблем, вызванных избыточным весом / ожирением, такие как, например, мужское бесплодие, могут стать серьезной проблемой здравоохранения в ближайшие годы.

Высококалорийные диеты наиболее вероятно индуцируют увеличение массы тела и приводят к гипергликемии, гиперинсулинемии и дислипидемии. Это вызывает хроническое воспалительное состояние и высокий уровень обмена веществ, необходимый для поддержания метаболического баланса организма. К сожалению, высокая скорость метаболизма заканчивается образованием высоких уровней активных форм кислорода (АФК), которые вызывают повреждения ДНК, белков и подвергают риску целостность плазматических мембран клеток. Эти события особенно важны в яичке, поскольку сперматозоиды очень чувствительны к окислительному стрессу (ОС). Таким образом, неудивительно, что мужское ожирение связано со снижением частоты наступления беременности и увеличением потери бе-

ременности у пар, использующих вспомогательные репродуктивные технологии [5, 47].

Нарушенный гомеостаз энергии может привести к нескольким метаболическим нарушениям в диапазоне от недоедания до метаболического синдрома. Эти расстройства имеют общую способность индуцировать различные мужские репродуктивные дисфункции. Ряд факторов-интеграторов опосредуют связь между потреблением энергии и репродукцией. Хотя значимость большинства из них остается предметом дискуссий, положительный энергетический баланс, ведущий к тяжелым эндокринным дисфункциям, является, вероятно всего, основной причиной индуцированного ожирением снижения фертильности у мужчин. Действительно, было высказано предположение, что ассоциированные с ожирением измененные уровни лептина, грелина и глюкагоноподобного пептида-1 могут играть ключевую роль в вызываемом ожирением пагубном воздействии на мужскую репродукцию [2]. Сигналы,

опосредуемые этими гормонами, являются ключевыми для контроля насыщения, регулирования потребления энергии, а также энергетического гомеостаза. Примечательно, что некоторые из этих гормонов и их нисходящие сигнальные молекулы регулируют метаболизм глюкозы и энергии в периферических органах, включая яички. Было показано, что энергетический контроль в яичках является ключевым для сперматогенеза [1].

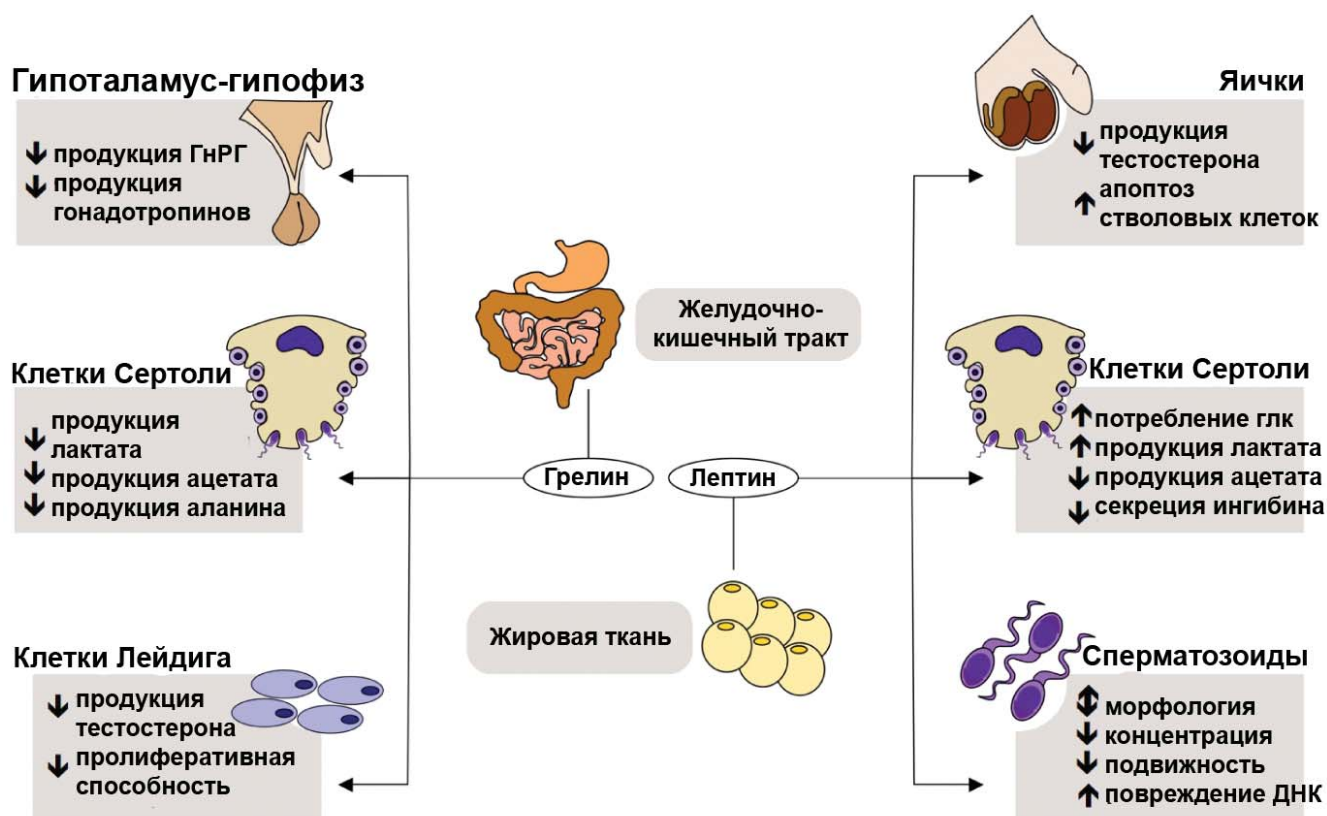
Множество факторов, связанных с ожирением, могут подвергнуть риску сперматогенез, в частности накопление жировых отложений на надлобковой области и мошонке, которое приводит к повышению температуры в яичке. Накопление в жировой ткани токсичных соединений и жирорастворимых веществ, нарушающих работу эндокринной системы, может также усиливать вредные эффекты, вызванные увеличением массы тела [77]. Нарушенный сперматогенез может приводить к множественным изменениям параметров сперматозоидов, дефектной капилитации и связыванию, а также структурным изменениям сперматозоида (особенно в хроматине). Потребление алкоголя является одним из компонентов образа жизни, который может мешать нескольким эндокринным системам, включая энергетический гомеостаз, а также регулирование аппетита. Кроме того, на репродуктивную функцию может сильно влиять алкоголизм [48], который способен вызывать морфологические изменения в яичках и приводить к более низкому качеству спермы [18, 21]. Эксперименты на крысах показали, что потребление 6 % раствора этанола в течение 28 дней приводило к значительному повышению уровня лептина в сыворотке [74]. Однако перекрестное исследование, в котором участвовали 820 пациентов после острого коронарного синдрома, реваскуляризации коронарных артерий или первого ишемического инсульта, показало,

что употребление небольшого количества алкоголя связано с уменьшением концентрации лептина в сыворотке и возможными преимуществами с точки зрения сердечно-сосудистого риска [61]. Кроме того, хронические алкоголики характеризуются очень низкими концентрациями лептина [81], которые относятся к недостаточному питанию, возникающему у этих пациентов с были связаны с недоеданием, которое возникает у этих пациентов при уменьшении массы жировой ткани. Интересно, что система грелина была предложена в качестве потенциальной мишени для лечения злоупотребления алкоголем, поскольку антагонисты грелина показали эффективность в снижении потребления этанола и его предпочтения без уменьшения потребления пищи [33]. Тем не менее механизмы, с помощью которых эти препараты и гормоны влияют на зависимость, остаются неизвестными, и будет важно оценить их влияние на мужской репродуктивный потенциал.

Мужчины с ожирением также подвержены повышенному риску развития эректильной дисфункции [20], что ставит под угрозу их репродуктивное здоровье. Интересно отметить, что крысы, которые получали пищу из кафетерия, показывали меньшее количество эякуляций в час [51], предполагая, что потребление энергии может даже изменить характер эякуляции. С тех пор несколько сообщений показали, что ожирение и энергетический баланс являются важными факторами для репродуктивного здоровья мужчин. Тем не менее молекулярные механизмы, с помощью которых это происходит, остаются предметом дискуссий. Ниже будут обсуждены некоторые из предполагаемых механизмов, посредством которых ожирение и энергетический баланс регулируют сперматогенез и, таким образом, влияют на мужской репродуктивный потенциал.

## Энергетический баланс, гормональная дисфункция и мужская репродукция

Ассоциированная с избыточным весом и ожирением дисфункция оси гипоталамус-гипофиз-яички (ГГЯ) объясняет основные причины наблюдаемых изменений в сперматогенезе. Действительно, повышенная ароматизация андрогенных стероидов в эстрогены в жировой ткани у тучных мужчин была описана несколько десятилетий назад; повышенные уровни эстрогенов, как известно, вызывают гипогонадотропный гипогонадизм с конечным результатом снижения общего и свободного тестостерона [84]. Интересно, что лечение пациентов с ожирением с помощью ингибитора ароматазы анастрозола приводило к снижению уровней эстрадиола в сыворотке, нормализации уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона, а также восстановлению сперматогенеза и фертильности [80]. Это наблюдение поддерживает терапевтический потенциал ароматазы у бесплодных мужчин с ожирением, хотя использование этих препаратов с такой целью в клинической практике должно быть подтверждено дополнительными доказательствами. Кроме того, начало в препубертате с последующим длительным избытком массы тела приводит к уменьшению количества клеток Лейдига и повышению уровней провоспалительных маркеров в яичке, что указывает на связь с хроническим воспалением, которое может отрицательно сказаться на стероидогенезе клетками Лейдига [97]. Интересно отметить, что уже давно установлено, что избыток массы тела, особенно при сопутствующей гипергликемии, ассоциирован со сниженной эндокринной активностью в яичках и неблагоприятными эффектами на сперматогенез [38]. Ось ГГЯ очень чувствительна к энергетическому балансу, даже к тонким изменениям, подчеркивая актуальность правильного гомеостаза глюкозы



**Рис. 1.** Влияние грелина и лептина на мужской половой тракт и репродуктивное здоровье. Грелин образуется в желудочно-кишечном тракте и ухудшает работу яичек, нарушая гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось, влияющую на функцию клеток Сертоли и Лейдига. Лептин образуется в жировой ткани и также ухудшает мужскую репродуктивную функцию путем уменьшения продукции тестостерона, влияя на функцию клеток Сертоли, что приводит к снижению качества спермы. ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; глк — глюкоза, двунаправленные стрелки — изменение; стрелки вниз — уменьшение; стрелки вверх — увеличение

для поддержания регулярного сперматогенеза. Таким образом, происходящие из кишечника и жировой ткани гормоны (особенно грелин и лептин) приобретают вес как важнейшие интеграторы связи между энергетическим балансом, потреблением пищи и мужской репродуктивной функцией (рис. 1) [1].

Диеты с высоким содержанием жиров приводят к увеличению веса, повышению циркулирующих уровней лептина и эстрадиола, а также дополнительно к снижению уровня тестостерона у крыс [73, 96]. У мышей *ob/ob*, животной модели ожирения вследствие дефицита лептина, наблюдается нарушенная репродуктивная функция [91], обратимая при внутрибрюшинном введении лептина [10]. Это подчеркивает значимость этого гормона для мужской фертильности. Исследование у лептин-дефицитных мышей с ожирением, получав-

ших суб- и физиологические дозы лептина, показало, что сперматогенез улучшался у леченных лептином мышей и что введение суб- и физиологических концентраций дозозависимо улучшает мужскую репродуктивную функцию [39]. По имеющимся данным, нарушение сперматогенеза у бесплодных мужчин, как было показано, также ассоциировано с экспрессией *OB-R* в яичках [42]. С другой стороны, было обнаружено, что избыточная продукция лептина жировой тканью оказывает вредное воздействие на продукцию спермы и индуцирует апоптоз стволовых клеток [43], демонстрируя, что этот гормон может нарушать мужскую фертильность через особые механизмы. Например, уже сообщалось об ингибировании стероидогенеза, индуцированном лептином [92], и лептин был предложен как непосредственно ответственный за сигнальную связь между жи-

ровой тканью и нарушенным стероидогенезом в яичке [43].

Клинические исследования также подтвердили некоторые действия, описанные для лептина в мужской репродуктивной системе на животной модели грызунов. Исследование, проведенное у 122 мужчин с ожирением, из которых 42 были фертильными и 80 имели олигозооспермию, показало, что пациенты с ожирением и олигозооспермией демонстрировали значительное повышение сывороточных уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ЛГ,  $17\beta$ -эстрадиола (E2), пролактина (ПРЛ) и лептина. Кроме того, сывороточный уровень лептина положительно коррелировал с аномальной морфологией сперматозоидов и измененными уровнями других гормонов в сыворотке крови (кроме E2), при этом отрицательно коррелировал с концентрацией сперматозоидов в сперме, под-

вижностью сперматозоидов и сывороточным уровнем тестостерона [40]. Эти результаты дают ясные доказательства того, что лептин в некоторой степени опосредует связь между ожирением и бесплодием у мужчин. Небольшое исследование с участием 42 мужчин также сообщило, что у мужчин с ожирением снижается концентрация и жизнеспособность спермы, а также увеличивается фрагментация ДНК спермы. Кроме того, семенные и сывороточные концентрации лептина у них коррелировали, предполагая, что лептин может неблагоприятно влиять на мужскую репродуктивную функцию посредством прямого воздействия на ось ГГЯ или на определенные участки [53]. Действительно, присутствие Ob-R в яичках, и особенно в тестикулярных клетках, таких как клетки Лейдига и Сертоли, также говорит о том, что лептин может оказывать прямое действие на клетки яичка (рис. 1). Например, соматические тестикулярные клетки Сертоли, ответственные за питательную поддержку сперматогенеза, экспрессируют Ob-R. Прямое воздействие лептина приводит к нарушению метаболической поддержки сперматогенеза, обеспечиваемого клетками Сертоли. При концентрациях, обнаруженных у здоровых худых мужчин, лептин способен повышать уровни белка GLUT2, тогда как концентрации лептина, обнаруженные у худых и тучных пациентов, повышают активность ЛДГ, фермента, который катализирует образование лактата, необходимого для развивающихся половых клеток. Примечательно, что любые концентрации лептина уменьшают продукцию ацетата клетками Сертоли [59], что может быть связано с изменением накопления капелек липидов в клетках. Накопление цитоплазматических жировых капелек, которое ассоциировано с элиминацией апоптозных тел, происходящих из половых клеток, путем фагоцитоза [104], является, как было показано, одним из наиболее по-

разительных вредных эффектов гипертермии в клетках Сертоли [94]. Интересно, что накопление липидных капелек также описано в тестикулярных клетках крыс Цукера [105], предполагая, что это может быть механизм, с помощью которого клетки яичка реагируют при ожирении на вызванную метаболическим синдромом тестикулярную дисфункцию. Действительно, в других клеточных системах, таких как эпителиальные клетки кишечника [24], лептин активирует путь mTOR, инициирующий образование липидных капелек. mTOR контролирует окислительно-восстановительный баланс и метаболизм клеток Сертоли [44] и рассматривается как центральный регулятор мужского репродуктивного потенциала [45, 70]. Таким образом, он может быть ключевым игроком в индуцированном ожирением снижении мужской фертильности/бесплодии за счет контроля образования капелек липидов в тестикулярных клетках в числе других механизмов. Интересно отметить, что ингибин В, считающийся маркером функции клеток Сертоли и сперматогенеза, также снижается у мужчин с ожирением [73]. Также было показано, что лептин оказывает прямое действие на сперматозоиды [46], увеличивая прогрессивную и общую подвижность сперматозоидов, а также содействуя акросомальной реакции [54]. Более того, воздействие *in vivo* более высоких уровней лептина уменьшает эпидидимальное число сперматозоидов наряду с увеличением количества аномальной спермы у крыс [37]. Таким образом, лептин, по-видимому, оказывает различное воздействие на созревающие и эякулированные сперматозоиды, а также прямое или косвенное воздействие на мужской репродуктивный тракт (через нарушения в ГГЯ оси). Тем не менее это всё еще остается темой активного обсуждения, и молекулярные механизмы, посредством которых эти действия

опосредованы, остаются неизвестными. Роль других адипокинов, таких как резистин, адипонектин, хемерин, оментин и висфатин, во влиянии на мужской репродуктивный тракт и фертильность по-прежнему остается неясной, хотя уже появились некоторые исследования, посвященные этим молекулярным медиаторам [17]. Например, резистин экспрессируется в яичках крысы в течение постнатального развития тестикул и контролируется скоординированным действием гормонов и других факторов, включая гонадотропины, лептин и питание. Резистин участвует в контроле секреции яичками тестостерона, и было высказано предположение, что он также, возможно, является регулятором энергетического гомеостаза, что может влиять на репродукцию [68].

Грелин является пептидом, высвобождающим гормон роста, который контролирует энергетический обмен таким образом, что он отражает энергетический статус всего организма. После депривации еды уровень его увеличивается, а концентрация грелина в плазме обычно отрицательно коррелирует с ИМТ [95]. Интересно, что уровни грелина, присутствующие в сыворотке и в яичке крыс, идентичны [8]. Это говорит о том, что этот гормон может участвовать в гормональном контроле сперматогенеза или оказывать другое прямое воздействие на мужской репродуктивный тракт (рис. 1). Системное введение грелина снижает частоту пульсации ГнРГ [52], а действующий непосредственно в гипофизе грелин модулирует секрецию гонадотропинов [26]. Таким образом, грелин может влиять на репродуктивный успех самцов, воздействуя на гормональные сигналы, которые регулируют сперматогенез.

Кроме того, наличие своего рецептора, рецептора секретатога гормона роста (GHS-R), в тестикулярных клетках указывает на то, что грелин может также действовать непосредственно на





**Рис. 2.** Основные эффекты ожирения и энергетического дисбаланса на мужской половой тракт и репродуктивное здоровье. Энергетический дисбаланс ухудшает работу тестикулярного аппарата, нарушая как гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную (ГПТ) ось, влияющую на стероидогенез, так и сперматогенез. Кроме того, это также нарушает мужскую репродуктивную функцию, снижая продукцию и качество спермы за счет потери проницаемости гематотестикулярного барьера и увеличения окислительного стресса. ГТБ — гематотестикулярный барьер; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; двунаправленные стрелки — изменение; стрелки вниз — уменьшение; стрелки вверх — увеличение

этих участках и способствовать ответу. Например, было показано, что клетки Сертоли человека экспрессируют GHS-R и что грелин действует как сенсор энергетического статуса для питательной поддержки сперматогенеза за счет регуляции гликолитических и биоэнергетических профилей этих клеток [60]. Кроме того, грелин также проявил себя как регулятор эндокринных и неэндокринных функций в клетках Лейдига, включая вмешательство в продукцию тестостерона и клеточную пролиферативную способность [7]. Таким образом, грелин может регулировать сперматогенез у людей, хотя точные молекулярные механизмы, посредством которых это происходит, остаются предметом интенсивного изучения.

Энергетический баланс вмешивается в сложные гормональные сигнальные пути, которые объединяют сигналы и регулирует сперматогенез. Ряд гормонов

отвечают на энергетические колебания и опосредуют прямые и косвенные эффекты в тестикулярных клетках. Таким образом, было высказано мнение о том, что отсутствие консенсуса относительно последствий ожирения в мужской репродуктивной сфере, в частности в отношении качества спермы, обусловлено минимальным порогом гормональной дисфункции, необходимым для того, чтобы вызвать значительные изменения в механизмах, ответственных за такие эффекты, как продукция спермы и/или ее качество [58].

### Качество спермы и индуцированное ожирением снижение фертильности и бесплодие у мужчин: клинические исследования

Имеются четкие доказательства того, что энергетический дисбаланс и, в частности, ожирение

могут отрицательно влиять на репродуктивный потенциал мужчин (рис. 2). Тем не менее клинические исследования и метаанализ не достигли консенсуса в отношении влияния ожирения на качество спермы. Кроме того, данные исследований, проведенных на животных моделях, не находят подтверждения в условиях человеческого организма; таким образом, обсуждение результатов, полученных с использованием животных моделей ожирения, должно быть осторожным. Как уже обсуждалось ранее, принимая во внимание влияние избыточной массы тела на мужскую репродуктивную систему, было высказано предположение, что ожирение снижает качество спермы. Действительно, данные от 2035 мужчин показали, что люди с ожирением чаще имеют более низкий объем спермы и меньше нормальных сперматозоидов, чем мужчины с нормальным индексом массы тела

(ИМТ) [88]. Исследование, в котором участвовали 166 мужчин, включая 38 человек с выраженным ожирением, показало, что ИМТ отрицательно ассоциирован с концентрацией спермы, ее количеством, прогрессивной подвижностью и нормальной физиологией. Кроме того, ИМТ также отрицательно ассоциировался с уровнями общего тестостерона, СССГ, АМГ и ингибина В [3], что свидетельствует о корреляции между ожирением, уровнями этих гормонов и качеством спермы. Следовательно, мужчины с ожирением имеют по меньшей мере повышенный риск низкого объема спермы и худшей морфологии спермы, чем мужчины с нормальным весом, хотя в этих исследованиях не сообщалось о какой-либо связи между избыточным весом и концентрацией спермы или ее подвижностью. Следует отметить, что у мужчин с умеренным избыточным весом никаких изменений сперматозоидов не обнаружено, что указывает на то, что может быть порог связи между избыточной массой тела и неблагоприятным влиянием на репродуктивное здоровье мужчин.

Недавно обновленный систематический обзор и мета-анализ пришли к выводу, что избыточная масса тела и ожирение у мужчин связаны с повышенной распространенностью азооспермии и олигозооспермии [87]. Кроме того, метаанализ показал J-образную связь между ИМТ и риском аномального количества сперматозоидов [87], хотя не было определено, может ли потеря веса отменить этот эффект. Многоцентровая когорта из 4440 мужчин со сниженной фертильностью была частью исследования, где проводился многофакторный анализ и была выявлена отрицательная корреляция между ИМТ и объемом эякулята, характеристиками спермы, включая концентрацию, подвижность и морфологию. Кроме того, частота азооспермии и олигоспермии также была выше у мужчин с ожирением, чем у мужчин

с нормальным весом. Авторы пришли к выводу, что ИМТ влияет на гормональный профиль и характеристики сперматозоидов, и, таким образом, избыточная масса тела может способствовать развитию бесплодия у мужчин [93]. В другом исследовании, включавшем 970 пациентов, нуждающихся в лечении необструктивной азооспермии, у мужчин с избыточным весом наблюдались худшие исходы беременности после экстракции спермы путем микродиссекции, чем у участников с нормальной массой тела. Кроме того, ни один мужчина с ИМТ более 43 кг/м<sup>2</sup> не смог внести свой вклад в успешную беременность [75].

Colaci и коллеги [11] сообщили, что пары с ожирением у мужчины-партнера имеют на 84 % более низкое отношение шансов на рождение ребенка, чем пары с мужчинами с нормальным весом. Кроме того, в этом исследовании также подчеркивалось, что мужское ожирение может оказывать неблагоприятное влияние на шансы рождения ребенка после процедуры интрацитоплазматической инъекции спермы (ИКСИ). Тем не менее недавнее исследование, в котором участвовали 8490 пар, прошедших экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) или ИКСИ, не продемонстрировало значительного влияния ИМТ мужчины-партнера на коэффициент рождаемости [106], что согласуется с результатами проспективного исследования 721 пары, проходивших лечение бесплодия [83]. Тем не менее это исследование показало, что ИМТ отца влияет на соотношение полов у потомства, повышая вероятность рождения мальчиков с повышенным ИМТ [106]. Спорные данные, полученные в результате этих исследований, иллюстрируют необходимость выявления механизмов, с помощью которых избыточный вес или ожирение препятствуют фертильности мужчин.

Различия в пищевых привычках и потреблении макро- и микроэлементов могут потенциально

влиять на состав мембран сперматозоида (таким образом влияя на качество спермы), что может объяснить расхождения, обнаруженные между исследованиями. Исследование, проведенное с участием 144 мужчин из общей популяции, было направлено на изучение ассоциации циркулирующих жирных кислот и ИМТ с составом жирных кислот сперматозоидов и характеристиками спермы. Авторы пришли к выводу, что количество докозагексаеновой кислоты (ДГК, 22:5, ω-3) положительно коррелировало с качеством спермы, в частности с количеством сперматозоидов, их концентрацией, жизнеспособностью, прогрессирующей подвижностью и нормальной морфологией. Кроме того, ДГК был отрицательно ассоциирован с индексом фрагментации ДНК. С другой стороны, уровни пальмитиновой (С16:0) и линолевой кислоты (С18:2; ω-6) в сперме показали соответственно положительную и отрицательную корреляцию с количеством сперматозоидов. Следует отметить, что ИМТ был отрицательно ассоциирован с уровнями ДГК и пальмитиновой кислоты в сперме [4], что указывает на то, что ИМТ может изменить некоторые важные характеристики спермы, влияя на состав жирных кислот спермы. Тот факт, что существует взаимосвязь между сывороточными жирными кислотами и составом жирных кислот спермы, указывает на то, что ИМТ влияет на состав жирных кислот сперматозоидов путем прямого действия в яичке, хотя индивидуальные различия в составе диеты и ожирение могут влиять на интерпретацию результатов. К сожалению, не хватает механистических исследований, чтобы понять, почему мужчины с избыточным весом дают ухудшенные исходы беременности, чем мужчины с нормальным весом. В этом вопросе исследования на животных пролили некоторый свет.

Лишь в немногих исследованиях основное внимание было уделено ИМТ мужчин [82], хотя про-

веден целый ряд ретроспективных работ и мета-анализов, демонстрирующих влияние ИМТ у женщин на количество и качество извлеченных ооцитов, скорость оплодотворения, случаи продолжающейся беременности и живорождений среди других факторов, влияющих на пары в протоколах ЭКО. Ретроспективное исследование, проведенное у пациентов, обращающихся за лечением бесплодия, которые получили лечение ЭКО или ИКСИ, включая в общей сложности 8490 пар, показало, что успех рождения ребенка в группах избыточного веса и ожирения был сходным с группой с нормальной массой тела, хотя повышенный ИМТ у мужчин увеличивал вероятность рождения ребенка мужского пола [106]. Тем не менее большинство из этих исследований имеют несколько вмешивающихся факторов, включая связанные с матерью. Например, на качество спермы у потомства может влиять высокий ИМТ матери [76]. Таким образом, существует необходимость в дальнейших исследованиях, которые могли бы внести новый вклад в изучение этих тем.

### Молекулярные механизмы, которые опосредуют связанную с ожирением репродуктивную дисфункцию у мужчин

Существует множество животных моделей для изучения ожирения. Некоторые полагаются на индуцированное питанием накопление жира, достигнутое путем высокожирных или высококалорийных диет, для имитации пищевых привычек современного общества, которые и являются основным источником пандемии ожирения. Хотя большинство предшествующих исследований, направленных на раскрытие эффектов ожирения или энергетического баланса на мужскую репродукцию, сосредоточивалось на сперме и не имело перспектив в отношении механизма, общей особенностью, наблюдаемой у животных с индуцированным диетой или химическими вещества-

**Рис. 3.** Схема, иллюстрирующая актуальность митохондрий в промежуточной части сперматозоида. Митохондрии регулируют транспорт кальция, а также продукцию АТФ. Кроме того, поскольку сперматозоид имеет большое количество активных митохондрий, это также место, где образуются активные формы кислорода. Эти опосредуемые митохондриями процессы необходимы для подвижности сперматозоидов и оплодотворяющей способности спермы



ми ожирением, являлось уменьшение объема и веса гонад при увеличении массы тела. Индуцированное глутаматом натрия ожирение у крыс уменьшает уровень тестостерона и ФСГ в плазме, а также количество сперматозоидов. Кроме того, у этих животных уменьшается вес яичек, придатков яичек, простаты и семенных пузырьков, а также диаметр семенных канальцев [25]. Недавнее исследование показало, что кормление крыс пищей с высоким содержанием жиров в течение 4 недель снижает концентрацию и подвижность спермы. Интересно, что у этих животных наблюдалось нарушение митохон-

дриального дыхания, снижение уровней АТФ и увеличение оксидативного стресса. При оценке сперматозоидов таких животных активность пируватдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы, а также цитратсинтазы значительно уменьшалась [28]. Примечательно, что питание с высоким содержанием жиров у крыс существенно не изменяло активность митохондриального комплекса I в сперме, тогда как у всех других комплексов значительно уменьшалась. Таким образом, полученные результаты предполагают разобщение митохондриального дыхания с образованием АТФ в сперме крыс, которых кор-



мили пищей с высоким содержанием жиров [28], что неудивительно, поскольку митохондрии являются ключевыми элементами в физиологии и функции сперматозоидов и, как известно, участвуют в обеспечении подвижности сперматозоидов и их способности к оплодотворению, в числе других процессов (рис. 3).

Интересно, что клиническое исследование с участием 651 пары, проходящей лечение от бесплодия, показало, что митохондриальная активность спермы была ниже у мужчин с избыточным весом, у которых также отмечалось больше активных форм кислорода (АФК) и фрагментации ДНК. Это показывает, что митохондриальная дисфункция может быть причиной снижения качества спермы, часто наблюдаемой у мужчин с более высоким ИМТ [104]. Кроме того, анализ спермы у 81 мужчины, обращающегося за помощью в клинику лечения бесплодия, продемонстрировал, что ИМТ коррелирует с образованием АФК, повреждением ДНК спермы, маркерами воспаления и изменениями в уровнях репродуктивных гормонов. Интересно отметить, что не было выявлено никакой связи между повышением АФК и целостностью ДНК или подвижностью сперматозоидов [93], предполагая, что увеличение АФК может влиять на другие молекулярные механизмы, которые в конечном итоге ставят под угрозу мужское репродуктивное здоровье.

АФК модулируют основные функции сперматозоидов, включая капацитацию, гиперактивацию и акросомальную реакцию (рис. 3). Однако несбалансированное количество АФК приводит к окислению мембран сперматозоидов, которые в основном состоят из полиненасыщенных жирных кислот, потере функции митохондрий [100], а также фрагментации ДНК [49]. Действительно, сообщалось, что ИМТ положительно коррелирует с индексом фрагментации ДНК в сперме [50]. В нескольких исследованиях

было показано, что мужчины с ожирением имеют более низкое общее количество сперматозоидов и большее повреждение ДНК, чем мужчины с нормальной массой тела [9, 16]. Другое исследование пошло дальше и показало на примере 305 мужчин, что увеличение ИМТ ассоциировано не только с уменьшением прогрессивной подвижности и повышенной фрагментацией ДНК, но и со сниженной митохондриальной активностью спермы [23]. Это исследование предоставило четкое доказательство того, что активность митохондрий сперматозоидов может быть чувствительной к ИМТ и коррелировать со снижением фертильности/бесплодием, наблюдаемым у людей с избыточным весом и ожирением.

Помимо митохондриальной активности, для объяснения снижения фертильности и бесплодия у мужчин с избыточной массой тела и ожирением были выдвинуты и другие гипотезы. Например, морфологические изменения в тестикулярных клетках, наблюдаемые у этих людей, были связаны с повышенной проницаемостью гематотестикулярного барьера (ГТБ). ГТБ, образуемый смежными клетками Сертоли, обеспечивает уникальную биохимическую среду, необходимую для возникновения сперматогенеза [90]. Фактически, у самцов мышей, которых кормили пищей с высоким содержанием жиров в течение 10 недель, развивалось ожирение и отмечалось увеличение аномалий спермы с заметным снижением подвижности сперматозоидов, которое предположительно возникло из-за серьезного нарушения ГТБ и атрофии семенного эпителия [22]. Собственно, изменения сперматозоидов и морфологические изменения тестикулярных клеток сопровождалось нарушением ГТБ и серьезным снижением ключевых компонентов барьера.

У мышей с ожирением, возникшим в результате питания с высоким содержанием жиров, также была снижена способность

к оплодотворению из-за нарушения связывания с блестящей оболочкой (zona pellucida) [6], которое может быть восстановлено путем возобновления нормальной диеты или физических упражнений [72]. Однако связь между ИМТ и способностью связывания сперматозоидов с zona pellucida не была обнаружена у 306 мужчин из пар, у которых было диагностировано первичное идиопатическое или бесплодие из-за умеренного мужского фактора [87].

Одним из основных факторов, искажающих результаты исследований, которые направлены на уточнение последствий избыточного отложения жира на мужскую репродуктивную функцию, является отсутствие фенотипической характеристики ожирения. ИМТ является лишь грубой мерой ожирения, которая, несмотря на широкое распространение в клинической практике, имеет некоторые ограничения и не дает никакой информации об относительном распределении в организме или типе жировой ткани (бурая, бежевая или белая), имеющих чрезвычайно важное значение. Важность структуры ткани раскрывает тот факт, что трансплантация бурой жировой ткани (brown adipose tissue, BAT) может улучшить ряд метаболических параметров, включая гомеостаз глюкозы и чувствительность к инсулину [36, 89]. Кроме того, недавно было показано, что BAT от самцов мышей-доноров, трансплантированная соответствующим по полу и возрасту мышам-реципиентам, которые получали питание с высоким содержанием жиров, способствовала уменьшению содержания жира в организме и эпидидимальной жировой массы. Также уменьшалось содержание триглицеридов в придатке и в самом яичке. Примечательно, что восстанавливалась подвижность сперматозоидов и улучшалась фертильность, которая была нарушена вызванным диетой ожирением [57]. Таким образом, различия в характере распределения и структуре



жировой ткани могут быть причиной некоторых явно противоречивых результатов, касающихся влияния ожирения на качество спермы. Необходимы дальнейшие исследования для понимания того, как на качество спермы влияет энергетический дисбаланс и затронутые ожирением молекулярные механизмы, которые могут привести к нарушению фертильности и бесплодию у мужчин с избыточным весом или ожирением.

### Отцовское ожирение и наследование индуцированных пищей признаков

Гипергликемия или ожирение у матери во время беременности или лактации являются хорошо известными факторами риска для перепрограммирования развития, вызывающего ожирение и диабет у потомства [41, 69]. Тем не менее недавние данные свидетельствуют о том, что профиль отцовского метаболизма при зачатии также влияет на метаболический профиль потомства, причем мужчины с ожирением чаще становятся отцами детей с ожирением [55]. Эти негативные последствия для метаболического здоровья потомства, вызванные отеческим ожирением [30, 67], свидетельствуют о том, что информация передается спермой. Классическая догма заключалась в том, что сперматозоиды транскрипционно неактивны. Однако в настоящее время ясно, что зрелые сперматозоиды содержат большое количество РНК и некодирующих РНК, хотя их потенциальная роль еще до конца не изучена [66, 71]. Новые данные свидетельствуют о том, что состав микроРНК в сперматозоидах реагирует на факторы окружающей среды и образа жизни. Например, было показано, что трансгенеративное наследование травматического стресса опосредовано микроРНК сперматозоидов [31]. Интересно, что измененный фенотип переходит к потомству, когда мыши скрещиваются со здоровыми партнерами.

Это показывает, что наследование индуцированных пищей признаков может быть опосредовано сигналами РНК [34].

Очень интересно отметить, что в исследовании с участием 651 пары, которые проходили лечение по поводу бесплодия, мужчины с ИМТ выше 28 кг/м<sup>2</sup> имели более низкую частоту оплодотворения, получения качественного эмбриона и наступления беременности, чем мужчины с нормальным ИМТ [104]. Кроме того, у лиц с более высоким ИМТ отмечалось больше АФК и был выше темп фрагментации ДНК спермы, чем у участников с нормальным весом [104]. Транскриптом яичка страдающих ожирением и здоровых мышшей показал, что специфическая мРНК (miR19b) может быть ответственна за индуцированные питанием метаболические изменения, которые влияют на фенотип потомства. Сообщалось также, что отцовское ожирение, вызванное высоким содержанием жира в пище, способствует передаче ожирения между поколениями. Эта передача осуществляется через измененные эпигенетические сигнатуры спермы, связанные с фенотипами, включающими ожирение и метаболические характеристики, связанные с его сопутствующими заболеваниями (например, инсулинорезистентностью, нарушенной толерантностью к глюкозе) в разной степени [30], иллюстрируя то, что ожирение вызывает важные характерные изменения в сперме, которые могут отвечать за проблемы со здоровьем у потомства. МикроРНК регулируются метаболическим фенотипом индивидуума и участвуют в гомеостазе глюкозы [27]. Действительно, сахарный диабет 2 типа у отца, как известно, программирует определенные метаболические фенотипы у потомства [65, 101]. Таким образом, вполне вероятно, что метаболические заболевания, такие как ожирение и сахарный диабет 2 типа, индуцируют трансгенерационные сигнатуры, передаваемые через сперму.

Недавнее исследование выявило отчетливый небольшой профиль некодирующих РНК в сперме мужчин с ожирением при сравнении с худыми. Это показывает, что сперматозоиды у людей с ожирением несут отчетливый эпигенетический отпечаток [15]. Тем не менее эпигенетическая сигнатура у мужчин с ожирением остается в значительной степени неизвестной, хотя сообщалось, что метаболические изменения также могут эпигенетически влиять на соматические ткани потомства. Кроме того, недавно было показано, что трансгенерационные эпигенетические изменения спермы впоследствии изменяют развитие тестикулярной соматической клетки Сертоли. Измененный эпигеном и транскриптом в клетке Сертоли коррелировали с возникновением бесплодия у взрослых [35]. Таким образом, соматические тестикулярные клетки могут быть ключевыми факторами приобретенного эпигенетического наследования ожирения.

Изучение F1, F2 и F3, выведенных от спаривания F0 мышшей с ожирением и предиабетом, показало негенетическое наследование ожирения, которое могло произойти через действие некодирующих РНК спермы. Кроме того, предполагается, что существуют некоторые характерные признаки воздействия ожирения на отца, которые могут передаваться через поколения. Примечательно также, что диетическое вмешательство может способствовать метаболическому перепрограммированию, однако склонность к метаболической дисфункции у потомства все же сохраняется, что вполне может быть ассоциировано с резким увеличением частоты метаболических нарушений [12]. Важно отметить, что у мышшей, получающих питание с высоким содержанием жиров, возникает потомство с латентными нарушениями обмена веществ (например, нарушенный гомеостаз глюкозы, резистентность к инсулину и

дислипидемия), которых можно избежать, если мышцы перестают получать питание с высоким содержанием жира [56]. Эти данные свидетельствуют о том, что улучшение метаболического здоровья отца повысит фертильность и приведет к улучшению метаболического здоровья потомства. Таким образом, важно понять молекулярные механизмы, с помощью которых устанавливаются эти скрытые метаболические дефекты и передаются из поколения в поколение.

### Может ли потеря массы тела путем изменения образа жизни или бариатрической хирургии улучшить мужское репродуктивное здоровье?

В 2012 г. Palmer и его коллеги при изучении самцов мышей C57BL6 с индуцированным пищей ожирением, подвергнутых диете и физическим упражнениям, пришли к выводу, что диета сама по себе может уменьшить размер жировых отложений и уровень холестерина в сыворотке, хотя толерантность к глюкозе улучшается только при сочетании с физическими нагрузками. Кроме того, как диета, так и физические упражнения улучшали качество спермы за счет снижения повреждения ДНК спермы, продукции АФК и потенциала митохондриальной мембраны, что указывает на связь между системным метаболическим статусом, а также качеством и функцией спермы [72]. Интересно, что параметры спермы у 20 мужчин с морбидным ожирением были определены в начале исследования, после физических нагрузок в течение 4 месяцев до бариатрического хирургического вмешательства и снова через 24 месяца после него. Несмотря на значительное снижение ИМТ, уменьшение гормональной дисфункции и улучшение качества половой функции, не было никаких различий в отношении параметров спермы после 4 месяцев физических нагрузок или через 20 месяцев после

операции [79]. Используя мышечную модель, вмешательство в виде диеты или физических нагрузок в течение 8 недель у самцов, страдающих ожирением, привели к метаболическим последствиям для потомства. Кроме того, наиболее яркое улучшение явилось результатом вмешательства только с помощью физических нагрузок, несмотря на то, что авторы сообщали о большей степени ожирения, чем у тех, которые находились на диетотерапии [64], что иллюстрирует, что положительные результаты физических нагрузок могут превзойти пагубный эффект ожирения. Эта гипотеза все еще изучается, и ее нельзя игнорировать. В поисках способа улучшения фертильности у мужчин с ожирением было проверено несколько пищевых или природных соединений. Было показано, что ресвератрол в дозе 30 мкмоль/л, используемый *in vitro*, улучшает подвижность сперматозоидов через 30 минут, а также концентрацию цинка в цитоплазме и акрозиновую реакцию сперматозоидов в образцах спермы мужчин с ожирением и астеноспермией [13]. У крыс с ожирением, индуцированным пищей с высоким содержанием жиров, лечение метформином в дозе 100 мг/кг в течение 8 недель улучшало параметры спермы, увеличивало вес яичка, уменьшало тестикулярный апоптоз, восстанавливало гормональный гомеостаз и улучшало метаболические характеристики по сравнению с теми, кто не получал лечения этим препаратом [103]. Поиск реальных путей улучшения репродуктивного здоровья мужчин с избыточным весом и ожирением по-прежнему игнорируется, но такие исследования свидетельствуют о том, что можно отменить некоторые из пагубных последствий, вызванных дисбалансом энергии.

Использование бариатрической хирургии для лечения тяжелого ожирения раскрыло некоторые важные аспекты в отношении энергетического баланса и

мужской репродукции. Di Frega и коллеги [14] сообщили о вторичном бесплодии у шести пациентов после шунтирования желудка по Ру. Авторы предположили, что обнаруженная вторичная азооспермия с полной остановкой сперматогенеза может быть вызвана дисбалансом питательных веществ и токсическим повреждением, вызванным потерей веса, а не гормональной дисфункцией. Два пациента-мужчины были протестированы для вспомогательных репродуктивных технологий в течение двух последовательных циклов до и после бариатрической хирургии, и было отмечено заметное снижение параметров спермы в течение 12–18 месяцев после операции [51]. Это привело к предположению, что бариатрическая хирургия может негативно повлиять на сперматогенез в первые месяцы после операции. В самом деле, значительное ухудшение параметров спермы было зарегистрировано у троих пациентов, которым три месяца назад была проведена бариатрическая операция [85], что также указывает на то, что первые месяцы после операции могут иметь вредное влияние на мужской репродуктивный потенциал. Тем не менее у одного пациента состояние имело обратное развитие через 24 месяца, а у других были получены клинические беременности после процедуры ЭКО [85], что иллюстрирует, что после начального периода выраженной потери веса и метаболической дисфункции, следующего за бариатрическим вмешательством, мужское репродуктивное здоровье может улучшаться. В совсем недавнем проспективном исследовании с участием 46 пациентов-мужчин, перенесших вертикальную («рукавную») гастропластику, было показано, что уровни тестостерона увеличивались через 12 месяцев после операции. Интересно отметить, что концентрация сперматозоидов у мужчин с азооспермией и олигоспермией также увеличилась после операции, что указывает на то, что потеря

веса может улучшить качество спермы [19].

Действительно, существуют и другие исследования, свидетельствующие о том, что бариатрическая хирургия может оказывать долгосрочное положительное влияние на репродуктивное здоровье мужчин. В небольшом рандомизированном исследовании с участием 20 мужчин с морбидным ожирением в течение 24 месяцев авторы показали, что потеря веса, вызванная хирургическим вмешательством, устранила некоторые из гормональных дисфункций, ранее отмеченных у мужчин с ожирением, и повысила качество эректильной функции [78]. Кроме того, исследование, проведенное у 17 мужчин с ожирением, которым была проведена вертикальная кольцевая гастропластика, показало, что уровни ингибина В в сыворотке были повышены у большинства этих пациентов, и существовала слабая, но значимая обратная корреляция с ИМТ [32]. Таким образом, эти исследования показывают, что бариатрическая хирургия может улучшить репродуктивное здоровье мужчин с ожирением. Однако противоречивые литературные данные о влиянии бариатрической хирургии и большой потери веса на мужскую фертильность могут быть связаны с существованием порога баланса между положительными результатами, такими как гормональный, психологический и сексуальный эффект, и отрицательными воздействиями, возникающими из-за истощения питания и индуцированного потерей веса высвобождения липофильных токсических веществ. Также стоит отметить, что существуют некоторые исследования, основанные на воздействии ожирения, избыточного потребления энергии и параметрах спермы. Несмотря на это, лишь в немногих исследованиях изучалось влияние низкой массы тела или плохого потребления энергии на репродуктивное здоровье мужчин. Это та задача, которая должна быть решена, если принять во

внимание текущий рост в отношении поиска низкоэнергетических диет или пищевых добавок, которые могут истощить энергетические ресурсы.

### Заключение

У мужчины с избыточной массой тела из-за излишка жировой ткани отмечается уменьшение объема спермы, низкая связывающая способность, низкая способность к оплодотворению и трудности, связанные с прохождением капацитации и акросомальной реакции, что предполагает нарушение качества спермы (рис. 2). Тем не менее механизм, с помощью которых положительный энергетический баланс способствует дисфункции этих параметров спермы, остаются предметом обсуждения. Противоречивые результаты различных исследований могут быть вызваны несколькими причинами. Важным фактором является то, что данные метаанализа и систематических обзоров часто получаются из смеси мужчин-участников с большой гетерогенностью их репродуктивного статуса (фертильные vs нарушенная фертильность). Кроме того, существуют различия в том, как каждая лаборатория определяет качество спермы, а биологическое значение различий сперматозоидов в этих исследованиях часто игнорируется и не отслеживается в перспективе, поскольку умеренное снижение качества спермы очень важно для субфертильной пары, тогда как в парах с нормальной фертильностью им можно пренебречь. Кроме того, исследования не учитывают другие привычки, которые могут быть еще более вредными для качества спермы, чем энергетический дисбаланс, такие как курение или потребление алкоголя. Кроме того, большинство исследований опирается на самостоятельное заполнение участниками данных по привычкам или образу жизни, что фактически является причиной неточности. Рутинный анализ спермы не является надежным

методом определения оплодотворяющего потенциала сперматозоидов и не включает прогноз изменений, которые происходят в женском репродуктивном тракте до оплодотворения. Таким образом, клиницисты и исследователи обсуждают необходимость новых тестов для прогнозирования успеха оплодотворения [29, 98]. Действительно, современные тесты не изучают способность сперматозоидов достигать и оплодотворять яйцеклетку. После эякуляции сперматозоиды должны перемещаться по женскому репродуктивному тракту, гиперактивироваться (реакция капацитации), пройти очень контролируемый процесс реакции акросомы, проникнуть сквозь кумулюс и зону pellucida и, наконец, слиться с оплодотворением ооцита. Таким образом, нуждаются в оценке факторы, связанные с женским репродуктивным трактом, и контролируемые события, происходящие после эякуляции до оплодотворения. Однако в настоящее время это не выполняется из-за разногласий и отсутствия сильной методологии, поэтому анализ спермы, используемый для оценки мужского репродуктивного здоровья, не позволяет получить очень важную информацию, что ставит под угрозу оценку влияния ожирения на мужскую фертильность.

Мы также должны учитывать, что в большинстве исследований используется только ИМТ как показатель ожирения. Тем не менее ИМТ является мерой веса по отношению к росту и не всегда отражает процентное содержание жира. Фактически, мужчины с повышенной мышечной массой имеют высокий ИМТ, что обычно не связано с уменьшением качества спермы. Более детальная характеристика степени ожирения и относительного распределения жира, а также репродуктивных гормонов и метаболических профилей должна быть определена, насколько это возможно, прежде чем предполагать влияние на качество спермы, поскольку эти факторы



могут создать сложную сеть эффектов.

Будущие профилактические вмешательства могут включать рекомендации по снижению веса для мужчин с избыточным весом или ожирением во время планирования беременности. Последние данные показывают, что ожирение может вызывать молекулярные изменения в сперме, передаваемые путем трансгериационного эпигенетического наследования. Эти изменения могут быть опосредованы измененными уровнями РНК, метилированием ДНК, протаминированием и ацетилированием гистона. Они могут привести к пагубным последствиям для потомства. Увеличение потребления энергии является ключевым фактором проблемы ожирения. Однако последние данные свидетельствуют о том, что трансгериационное эпигенетическое наследование связано с метаболическим профилем потомства. Принимая во внимание, что ожирение ставит под угрозу мужскую фертильность, также важно раскрыть молекулярные механизмы, ответственные за наследственное снижение фертильности/бесплодие. Наконец, не следует упускать из виду эффект значительной потери веса, получаемый при низком потреблении энергии или хирургическом лечении ожирения. Бесплодие и снижение фертильности являются молчаливой сопутствующей патологией, связанной с энергетическим балансом. Политики должны серьезно рассматривать этот вопрос в качестве приоритетного, поскольку это может объяснить снижение качества спермы и показателей рождаемости, которые мы наблюдаем. Кроме того, вспомогательные репродуктивные технологии являются очень дорогостоящими и не должны использоваться у всех без разбора. Терапевтический подход к связанному с ожирением мужскому снижению фертильности и/или бесплодию является обязательным, но он должен быть реализован в рамках интегративного подхода, включающего

потерю веса, эпигенетический вклад, энергетический баланс и окно возможностей для лечения. В последние годы также возрос интерес к разработке и оптимизации новых соединений, которые контролируют нарушенные при ожирении уровни гормонов. Например, ингибирование о-ацилтрансферазы грелина (GOAT), которое катализирует стадию необходимого октанолитования в процессе созревания грелина, было описано как потенциальный путь для контроля передачи сигналов грелина, и недавно были синтезированы новые низкомолекулярные ингибиторы GOAT [62,63]. Крайне важно проверить, как эти новые соединения могут влиять на ось гипоталамус-гипофиз-яички, а также их прямое воздействие на тестикулярные клетки. Все эти вопросы станут серьезной проблемой на предстоящие годы.

#### Литература

1. Alves MG, Dias TR, et al. 2014 Metabolic cooperation in testis as a pharmacological target: from disease to contraception // *Current Mol Pharmac* 7 83–95.
2. Alves MG, Jesus TT, et al. 2016 Male fertility and obesity: are ghrelin, leptin and glucagon-like peptide-1 pharmacologically relevant? // *Curr Pharm Des* 22 783–791.
3. Andersen JM, Herning H, et al. 2015 Body mass index is associated with impaired semen characteristics and reduced levels of anti-mullerian hormone across a wide weight range // *PLoS ONE* 10 e0130210.
4. Andersen JM, Ronning PO, et al. 2016 Fatty acid composition of spermatozoa is associated with BMI and with semen quality // *Andrology* 4 857–865.
5. Bakos HW, Henshaw RC, et al. 2011a Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology // *Fert and Ster* 95 1700–1704.
6. Bakos HW, Mitchell M, et al. 2011b The effect of paternal diet-induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model // *Int J Androl* 34 402–410.
7. Barreiro ML, Gaytan F, et al. 2004 Ghrelin inhibits the proliferative activity of immature Leydig cells in vivo and regulates stem cell factor messenger ribonucleic acid expression in rat testis // *Endocrinology* 145 4825–4834.
8. Catac Z, Aydin S, et al. 2014 Regulatory neuropeptides (ghrelin, obestatin and nesfatin-1)

levels in serum and reproductive tissues of female and male rats with fructose-induced metabolic syndrome // *Neuropeptides* 48 167–177.

9. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, et al. 2010 Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic // *Fert and Ster* 93 2222–2231. (doi:10.1016/j.fertnstert.2009.01.100)
10. Cleary MP, Bergstrom HM, et al. 2001 Restoration of fertility in young obese (Lep(ob) Lep(ob)) male mice with low dose recombinant mouse leptin treatment // *Int J Obes and Related Metab Disorders* 25 95–97.
11. Colaci DS, Afeiche M, et al. 2012 Men's body mass index in relation to embryo quality and clinical outcomes in couples undergoing in vitro fertilization // *Fert and Ster* 98 1193.e1191–1199.e1191.
12. Cropley JE, Eaton SA, et al. 2016 Male-lineage transmission of an acquired metabolic phenotype induced by grandpaternal obesity // *Mol Metab* 5 699–708.
13. Cui X, Jing X, et al. 2016 Protective effect of resveratrol on spermatozoa function in male infertility induced by excess weight and obesity // *Mol Med Reports* 14 4659–4665.
14. di Frega AS, Dale B, et al. 2005 Secondary male factor infertility after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: case report // *Hum Reprod* 20 997–998.
15. Donkin I, Versteyhe S, et al. 2016 Obesity and bariatric surgery drive epigenetic variation of spermatozoa in humans // *Cell Metab* 23 369–378.
16. Dupont C, Faure C, et al. 2013 Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients // *Asian J Androl* 15 622–625.
17. Dupont J, Pollet-Villard X, et al. 2015 Adipokines in human reproduction // *Hormone Mol Biol and Clin Invest* 24 11–24.
18. Eid N, Ito Y & Otsuki Y 2012 Enhanced mitophagy in Sertoli cells of ethanol-treated rats: morphological evidence and clinical relevance // *J Mol Histol* 43 71–80.
19. El Bardisi H, Majzoub A, et al. 2016 Effect of bariatric surgery on semen parameters and sex hormone concentrations: a prospective study // *Reproductive BioMedicine Online* 33 606–611.
20. Esposito K, Giugliano F, et al. 2004 Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial // *JAMA* 291 2978–2984.
21. Ezzatabadipour M, Azizollahi S, et al. 2012 Effects of concurrent chronic administration of alcohol and nicotine on rat sperm parameters // *Andrologia* 44 330–336.

22. Fan Y, Liu Y, et al. 2015 Diet-induced obesity in male C57BL/6 mice decreases fertility as a consequence of disrupted blood-testis barrier // PLoS ONE 10 e0120775.
23. Fariello RM, Pariz JR, et al. 2012 Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity // BJU International 110 863–867.
24. Fazolini NP, Cruz AL, et al. 2015 Leptin activation of mTOR pathway in intestinal epithelial cell triggers lipid droplet formation, cytokine production and increased cell proliferation // Cell Cycle 14 2667–2676.
25. Fernandes GS, Arena AC, et al. 2012 Glutamate-induced obesity leads to decreased sperm reserves and acceleration of transit time in the epididymis of adult male rats // Reprod Biol and Endocrin 10 105.
26. Fernandez-Fernandez R, Tena-Sempere M, et al. 2007 Direct stimulatory effect of ghrelin on pituitary release of LH through a nitric oxide-dependent mechanism that is modulated by estrogen // Reproduction 133 1223–1232.
27. Fernandez-Hernando C, Ramirez CM, et al. 2013 MicroRNAs in metabolic disease // Arterios, Thromb, and Vasc Biol 33 178–185.
28. Ferramosca A, Conte A, et al. 2016 A high-fat diet negatively affects rat sperm mitochondrial respiration // Andrology 4 520–525.
29. Franken DR & Oehninger S 2012 Semen analysis and sperm function testing. Asian Journal of Andrology 14 6–13.
30. Fullston T, Ohlsson Teague EM, et al. 2013 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 Journal 27 4226–4243.
31. Gapp K, Jawaid A, et al. 2014 Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice // Nat Neuroscience 17 667–669.
32. Globerman H, Shen-Orr Z, et al. 2005 Inhibin B in men with severe obesity and after weight reduction following gastroplasty // Endocrine Res 31 17–26.
33. Gomez JL, Cunningham CL, et al. 2015 Differential effects of ghrelin antagonists on alcohol drinking and reinforcement in mouse and rat models of alcohol dependence // Neuropharmacology 97 182–193.
34. Grandjean V, Fourre S, et al. 2015 RNA-mediated paternal heredity of diet-induced obesity and metabolic disorders // Scientific Rep 5.
35. Guerrero-Bosagna C, Savenkova M, et al. 2013 Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of altered Sertoli cell transcriptome and epigenome: molecular etiology of male infertility // PLoS ONE 8 e59922.
36. Gunawardana SC & Piston DW 2012 Reversal of type 1 diabetes in mice by brown adipose tissue transplant // Diabetes 61 674–682.
37. Haron MN, D'Souza UJ, et al. 2010 Exogenous leptin administration decreases sperm count and increases the fraction of abnormal sperm in adult rats // Fert and Ster 93 322–324.
38. Hellman B, Jacobsson L & Taeljedal IB 1963 Endocrine activity of the testis in obese-hyperglycaemic mice // Acta Endocrinologica 44 20–26. (doi:10.1530/acta.0.0440020)
39. Hoffmann A, Manjowk GM, et al. 2016 Leptin within the subphysiological to physiological range dose dependently improves male reproductive function in an obesity mouse model // Endocrinology 157 2461–2468.
40. Hofny ER, Ali ME, et al. 2010 Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males // Fert and Ster 94 581–584.
41. Isganaitis E, Woo M, Ma H, et al. 2014 Developmental programming by maternal insulin resistance: hyperinsulinemia, glucose intolerance, and dysregulated lipid metabolism in male offspring of insulin-resistant mice // Diabetes 63 688–700.
42. Ishikawa T, Fujioka H, et al. 2007 Expression of leptin and leptin receptor in the testis of fertile and infertile patients // Andrologia 39 22–27.
43. Isidori AM, Caprio M, et al. 1999 Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels // J Clin Endocrin and Met 84 3673–3680.
44. Jesus TT, Oliveira PF, et al. 2016 Mammalian target of rapamycin controls glucose consumption and redox balance in human Sertoli cells // Fert and Ster 105 825.e823–833.e823.
45. Jesus TT, Oliveira PF, et al. 2017 Mammalian target of rapamycin (mTOR): a central regulator of male fertility? // Critical Rev in Biochem and Mol Biol 1–22.
46. Jope T, Lammert A, et al. 2003 Leptin and leptin receptor in human seminal plasma and in human spermatozoa // Int J Androl 26 335–341.
47. Keltz J, Zapantis A, et al. 2010 Overweight men: clinical pregnancy after ART is decreased in IVF but not in ICSI cycles // J Assisted Reprod and Gen 27 539–544.
48. Kenna GA, Swift RM, et al. 2012 The relationship of appetitive, reproductive and posterior pituitary hormones to alcoholism and craving in humans // Neuropsych Rev 22 211–228.
49. Kodama H, Yamaguchi R, et al. 1997 Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients // Fert and Ster 68 519–524.
50. Kort HI, Massey JB, et al. 2006 Impact of body mass index values on sperm quantity and quality // J Androl 27 450–452.
51. Lazaros L, Hatzi E, et al. 2012 Dramatic reduction in sperm parameters following bariatric surgery: report of two cases // Andrologia 44 428–432.
52. Lebrethon MC, Aganina A, et al. 2007 Effects of in vivo and in vitro administration of ghrelin, leptin and neuropeptide mediators on pulsatile gonadotrophin-releasing hormone secretion from male rat hypothalamus before and after puberty // J Neuroendocrin 19 181–188.
53. Leisegang K, Bouic PJ, et al. 2014 Obesity is associated with increased seminal insulin and leptin alongside reduced fertility parameters in a controlled male cohort // Reprod Biol and Endocrin 12 34.
54. Li HW, Chiu PC, et al. 2009a Effect of leptin on motility, capacitation and acrosome reaction of human spermatozoa // Int J Androl 32 687–694.
55. Li L, Law C, et al. 2009b Intergenerational influences on childhood body mass index: the effect of parental body mass index trajectories // Am J Clin Nutr 89 551–557.
56. Li CC, Young PE, et al. 2013 Maternal obesity and diabetes induces latent metabolic defects and widespread epigenetic changes in isogenic mice // Epigenetics 8 602–611.
57. Liu H, Liu X, et al. 2016 Brown adipose tissue transplantation ameliorates male fertility impairment caused by diet-induced obesity // Obesity Research and Clinical Practice Epub ahead of print.
58. MacDonald AA, Herbison GP, et al. 2010 The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis // Hum Reprod Upd 16 293–311.
59. Martins AD, Moreira AC, et al. 2015 Leptin modulates human Sertoli cells acetate production and glycolytic profile: a novel mechanism of obesity-induced male infertility? // Biochim et Biophys Acta 1852 1824–1832.
60. Martins AD, Sa R, et al. 2016 Ghrelin acts as energy status sensor of male reproduction by modulating Sertoli cells glycolytic metabolism and mitochondrial bioenergetics // Mol and Cell Endocrin 434 199–209.
61. Mayer O Jr, Filipovsky J, et al. 2010 An inverse association between serum leptin concentration and reported alcohol intake in patients with manifest vascular disease // Eur J Clin Nutr 64 1350–1357.
62. McGovern KR, Darling JE & Houglund JL 2016 Progress in small molecule and biologic therapeutics targeting ghrelin signaling // Mini Rev in Med Chem 16 465–480.
63. McGovern-Gooch KR, Mahajani NS, et al. 2017 Synthetic triterpenoid inhibition of human ghrelin O-acyltransferase: the involvement of a functionally required cysteine provides mechanistic insight into ghrelin acylation // Biochemistry 56 919–931.

64. McPherson NO, Owens JA, et al. 2015 Pre-conception diet or exercise intervention in obese fathers normalizes sperm microRNA profile and metabolic syndrome in female offspring // *Am J Phys-Endocrin and Met* 308 E805–E821.
65. Meigs JB, Cupples LA & Wilson PW 2000 Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study // *Diabetes* 49 2201–2207.
66. Miller D, Ostermeier GC & Krawetz SA 2005 The controversy, potential and roles of spermatozoal RNA // *Trends in Mol Med* 11 156–163.
67. Ng SF, Lin RC, et al. 2014 Paternal high-fat diet consumption induces common changes in the transcriptomes of retroperitoneal adipose and pancreatic islet tissues in female rat offspring // *FASEB Journal* 28 1830–1841.
68. Nogueiras R, Barreiro ML, et al. 2004 Novel expression of resistin in rat testis: functional role and regulation by nutritional status and hormonal factors // *J Cell Sci* 117 3247–3257.
69. O'Reilly JR & Reynolds RM 2013 The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring // *Clin Endocrin* 78 9–16.
70. Oliveira PF, Cheng CY & Alves MG 2017 Emerging role for mammalian target of rapamycin in male fertility // *Trends in Endocrin and Met* 28 165–167.
71. Ostermeier GC, Miller D, et al. 2004 Reproductive biology: delivering spermatozoan RNA to the oocyte // *Nature* 429 154.
72. Palmer NO, Bakos HW, et al. 2012 Diet and exercise in an obese mouse fed a high-fat diet improve metabolic health and reverse perturbed sperm function // *Am J Phys: Endocrin and Met* 302 E768–E780.
73. Pauli EM, Legro RS, et al. 2008 Diminished paternity and gonadal function with increasing obesity in men // *Fert and Ster* 90 346–351.
74. Pravdova E, Macho L & Fickova M 2009 Alcohol intake modifies leptin, adiponectin and resistin serum levels and their mRNA expressions in adipose tissue of rats // *Endocrine Reg* 43 117–125.
75. Ramasamy R, Bryson C, et al. 2013 Overweight men with non-obstructive azoospermia have worse pregnancy outcomes after microdissection testicular sperm extraction // *Fert and Ster* 99 372–376.
76. Ramlau-Hansen CH, et al. 2007 Is maternal obesity related to semen quality in the male offspring? A pilot study // *Hum Reprod* 22 2758–2762.
77. Rato L, Alves MG, et al. 2014 High-energy diets: a threat for male fertility? // *Obesity Rev* 15 996–1007.
78. Reis LO, Favaro WJ, et al. 2010 Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly obese male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial // *Int J Androl* 33 736–744.
79. Reis LO, Zani EL, et al. 2012 Bariatric surgery does not interfere with sperm quality — a preliminary long-term study // *Reproductive Sciences* 19 1057–1062.
80. Roth MY, Amory JK & Page ST 2008 Treatment of male infertility secondary to morbid obesity // *Nat Clin Pract: Endocrin and Met* 4 415–419.
81. Santolaria F, Perez-Cejas A, et al. 2003 Low serum leptin levels and malnutrition in chronic alcohol misusers hospitalized by somatic complications // *Alcohol and Alcoholism* 38 60–66.
82. Sarais V, Pagliardini L, et al. 2016 A comprehensive analysis of body mass index effect on in vitro fertilization outcomes // *Nutrients* 8 109.
83. Schliep KC, Mumford SL, et al. 2015 Effect of male and female body mass index on pregnancy and live birth success after in vitro fertilization // *Fert and Ster* 103 388–395.
84. Schneider G, Kirschner MA, et al. 1979 Increased estrogen production in obese men // *J Clin Endocrin and Met* 48 633–638.
85. Sermondade N, Massin N, et al. 2012 Sperm parameters and male fertility after bariatric surgery: three case series // *Reprod BioMed Online* 24 206–210.
86. Sermondade N, Dupont C, et al. 2013a Body mass index is not associated with sperm-zona pellucida binding ability in subfertile males // *Asian Journal of Andrology* 15 626–629.
87. Sermondade N, Faure C, et al. 2013b BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis // *Hum Reprod Upd* 19 221–231.
88. Shayeb AG, Harrild K, et al. 2011 An exploration of the association between male body mass index and semen quality // *Reprod BioMed Online* 23 717–723.
89. Stanford KI, Middelbeek RJ, et al. 2013 Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity // *J Clin Invest* 123 215–223.
90. Stanton PG 2016 Regulation of the blood-testis barrier // *Seminars in Cell and Dev Biol* 59 166–173.
91. Swerdloff RS, Batt RA & Bray GA 1976 Reproductive hormonal function in the genetically obese (ob/ob) mouse // *Endocrinology* 98 1359–1364.
92. Tena-Sempere M, Manna PR, et al. 2001 Molecular mechanisms of leptin action in adult rat testis: potential targets for leptin-induced inhibition of steroidogenesis and pattern of leptin receptor messenger ribonucleic acid expression // *J Endocrin* 170 413–423.
93. Tunc O, Bakos HW & Tremellen K 2011 Impact of body mass index on seminal oxidative stress // *Andrologia* 43 121–128.
94. Valles AS, Avelldano MI & Furland NE 2014 Altered lipid homeostasis in Sertoli cells stressed by mild hyperthermia // *PLoS ONE* 9 e91127.
95. van der Lely AJ, Tschop M, et al. 2004 Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin // *Endocrine Rev* 25 426–457.
96. Viguera-Villasenor RM, Rojas-Castaneda JC, et al. 2011 Alterations in the spermatogenic function generated by obesity in rats // *Acta Histochemica* 113 214–220.
97. Wagner IV, Kloting N, et al. 2016 Prepubertal onset of obesity negatively impacts on testicular steroidogenesis in rats // *Mol and Cell Endocrin* 437 154–162.
98. Wang C & Swerdloff RS 2014 Limitations of semen analysis as a test of male fertility and anticipated needs from newer tests // *Fert and Ster* 102 1502–1507.
99. Wang X, Sharma RK, et al. 2003 Alterations in mitochondria membrane potential and oxidative stress in infertile men: a prospective observational study // *Fert and Ster* 80 (Supplement 2) 844–850.
100. Wang H, Wang H, et al. 2006 Evaluation on the phagocytosis of apoptotic spermatogenic cells by Sertoli cells in vitro through detecting lipid droplet formation by Oil Red O staining // *Reproduction* 132 485–492.
101. Wei Y, Yang CR, et al. 2014 Paternally induced transgenerational inheritance of susceptibility to diabetes in mammals // *PNAS* 111 1873–1878.
102. Weight-Control Information Network 2012 Overweight and Obesity Statistics. WIN 2010. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/Pages/overweight-obesity-statistics.aspx> (assessed January 2017).
103. Yan WJ, Mu Y, et al. 2015 Protective effects of metformin on reproductive function in obese male rats induced by high-fat diet // *J Assisted Reprod and Gen* 32 1097–1104.
104. Yang Q, Zhao F, et al. 2016 Effect of paternal overweight or obesity on IVF treatment outcomes and the possible mechanisms involved // *Sci Rep* 6 29787.
105. Young RA, Frink R & Longcope C 1982 Serum testosterone and gonadotropins in the genetically obese male Zucker rat // *Endocrinology* 111 977–981.
106. Zhu J, Tang W, et al. 2015 Effect of male body mass index on live-birth sex ratio of singletons after assisted reproduction technology // *Fert and Ster* 104 1406–1410 .e1401–1402.