

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ И МУЖСКАЯ ФЕРТИЛЬНОСТЬ

© 2023 г. Л. В. Осадчук¹, *, А. В. Осадчук¹

¹ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии
и генетики Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия

*E-mail: losadch@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 28.06.2022 г.

После доработки 04.08.2022 г.

Принята к публикации 09.09.2022 г.

В последние десятилетия во многих странах наблюдается значительное снижение репродуктивного потенциала популяций человека, что ставит вопрос о роли и степени вовлечения биологических факторов в этот процесс. До трети супружеских пар репродуктивного возраста (в зависимости от региона) имеют проблемы с фертильностью; в половине случаев причиной является мужской фактор, причем до 40% случаев мужского бесплодия является идиопатическим, т.е. с невыясненными причинами. Все больше данных свидетельствуют о том, что индивидуальный образ жизни может являться причиной растущего мужского бесплодия и субфертильности и вносить значительный вклад в существующий негативный тренд глобального снижения мужского репродуктивного потенциала. Основными факторами индивидуального образа жизни, вызывающими ослабление мужского репродуктивного здоровья, считают ожирение, нерациональное питание, гиподинамию, курение, избыточный прием алкоголя, психологический стресс, электромагнитное излучение (мобильные телефоны, ноутбуки), старение и другое. Многие факторы индивидуального образа жизни способны снижать продукцию и подвижность сперматозоидов, нарушать их морфологию, увеличивать повреждение ДНК сперматозоидов, ухудшать эндокринный контроль репродуктивной функции, что может приводить к мужскому бесплодию и субфертильности. В последние годы накоплен значительный объем данных, позволяющий создать исчерпывающую и многоликую картину эффектов индивидуального образа жизни на различные звенья мужской репродуктивной функции. В данном обзоре рассматриваются некоторые пути, связывающие ожирение, диету, гиподинамию, курение и алкоголь с показателями сперматогенеза и профилем репродуктивных гормонов у мужчин.

Ключевые слова: мужская фертильность, сперматогенез, репродуктивные гормоны, ожирение, диета, гиподинамия, курение, алкоголь.

DOI: 10.31857/S0131164622600690, EDN: MVPKLQ

В последние десятилетия демографический кризис, наблюдаемый в промышленно развитых странах, включая Россию, сочетается со снижением репродуктивного потенциала популяций человека, поднимая вопрос о роли и степени вовлечения биологических факторов в этот процесс. Снижение мужской фертильности отмечено в различных регионах мира (Северная Америка, Европа, Австралия, Новая Зеландия, Азия) и проявляется в уменьшении концентрации сперматозоидов в эякуляте, доли подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов, в увеличении доли мужского фактора в бесплодных парах, достигающего 50%, росте врожденных аномалий мужской репродуктивной системы, приводящих к бесплодию, и снижению уровня тестостерона (Т) [1–5]. Поскольку эти изменения происходят быстро и во многих регионах мира, то маловероятно, что они имеют генетическую основу и более

вероятно, что они вызваны факторами окружающей среды [5].

Распространенность бесплодия (до трети супружеских пар сталкиваются с бесплодием) и все более острая необходимость расширения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) становятся краеугольным камнем современного здравоохранения [6]. Проблема мужского бесплодия (в мире до 12% мужчин бесплодны, в зависимости от региона) осложнена тем фактом, что бесплодие сочетается с повышенным риском коморбидных заболеваний, уменьшением продолжительности жизни и повышенным риском смертности [7–9]. Идиопатическое мужское бесплодие, т.е. не имеющее ясной этиологии, составляет до 40%, оставаясь сложным состоянием для диагностики и лечения, и, по сути, является резервом еще не изученных эффектов средовых и генетических факторов на мужскую репродуктивную функцию.

Приведенные факты свидетельствуют о необходимости сохранения и повышения мужского репродуктивного потенциала популяций человека и изучении причин и механизмов обнаруженного временного тренда снижения мужской фертильности. Учитывая многочисленность факторов, влияющих на мужскую фертильность, их вариативность и взаимодействие, проблема представляется трудно решаемой. Среди наиболее значимых факторов, влияющих на мужскую репродуктивную функцию, рассматриваются эколого-климатические условия и этнический состав населения региона проживания, условия трудовой деятельности и индивидуальный образ жизни [1, 2, 4].

В последнее время все большее внимание привлекает точка зрения, что неблагоприятные тенденции в состоянии мужского репродуктивного здоровья в основном сопряжены с изменениями в индивидуальном образе жизни, который в индустриально развитых странах характеризуется преобладанием высококалорийного питания, несбалансированной диеты, гиподинамии, повышенного уровня социального стресса, связанного с урбанизацией, широким распространением курения сигарет и различных курительных смесей, алкоголя, бесконтрольного приема лекарств, позднего отцовства, мобильных телефонов и ноутбуков как источников электромагнитного излучения [10–17]. Исследования, посвященные репродуктивным последствиям хронического воздействия таких факторов, показали, что, если даже каждый из них оказывает слабое негативное воздействие, но совокупный эффект этих воздействий может вызвать значительное ослабление репродуктивного здоровья как отдельных индивидов, так и целых популяций. Более того, хотя различные факторы могут в разной степени влиять на репродуктивный потенциал мужчин, но они часто сосуществуют и усиливают эффекты друг друга [10, 18].

Таким образом, актуальность и необходимость изучения причин и механизмов ослабления мужской фертильности фокусирует внимание на факторах индивидуального образа жизни в контексте их влияния на репродуктивное здоровье. Целью настоящего обзора является анализ современного состояния исследований, освещающих влияние ключевых этиологических факторов мужской субфертильности и бесплодия (ожирения, диеты, гиподинамии, курения и алкоголя) на качество спермы, как хорошо зарекомендовавшего себя предиктора мужской фертильности и на профиль репродуктивных гормонов, контролирующей репродуктивную функцию.

Ожирение

Ожирение характеризуется накоплением избыточного жира в организме, который оказывает

вредное влияние на состояние здоровья. Избыток жировой ткани формируется в результате положительного энергетического баланса, связанного с дисбалансом между анаболическими и катаболическими процессами, участвующими в метаболизме липидов. Для диагностики избыточного веса и ожирения в клинической практике применяются упрощенные оценки, предложенные ВОЗ и включающие пороговые значения индекса массы тела (ИМТ) (избыточный вес — ИМТ ≥ 25 кг/м²; ожирение — ИМТ ≥ 30 кг/м²). Примерно 1.9 млрд чел. в мире имеют избыточный вес или страдают ожирением. В России по данным Росстата в 2018 г. более 50% россиян были предрасположены к лишнему весу, а 17.8% мужчин и 24.5% женщин имели ожирение, избыточная масса тела зафиксирована у 46.9% мужчин и 34.7% женщин, нормальную массу тела имели лишь 34.0% мужчин и 38.1% женщин. Следует принимать во внимание, что классификация массы тела по ИМТ не учитывает распределение различных жировых депо в организме, не всегда адекватно и точно определяет ожирение и не точна при прогнозе рисков заболеваний или преждевременной смертности, обусловленных ожирением.

Растущая урбанизация и индустриализация создает определенные предпосылки для возникновения ожирения, способствуя избыточному и часто нездоровому питанию, снижению физической активности и гиподинамии населения. В современном обществе люди с избыточной массой тела или ожирением уже не являются каким-то особым случаем, а стали частью новой нормы. Более того, ожирение родителей является фактором риска избыточного веса и ожирения у потомства как в детстве, так и у взрослых [19].

Ожирение характеризуется мультиморбидностью и часто сопровождается метаболическим синдромом (МС), инсулинорезистентностью, гипергликемией, дислипидемией, артериальной гипертензией, протромботическими и воспалительными заболеваниями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом II типа, остеоартритом, снижением фертильности [11, 13, 20–25]. Рост распространенности ожирения в последние десятилетия идет параллельно росту распространенности субфертильности и бесплодия у мужчин [16]. Хотя генетические факторы влияют на индивидуальную предрасположенность к ожирению и 135 генов-кандидатов идентифицированы как ассоциированные с клиническими фенотипами ожирения, они не могут объяснить растущую эпидемию ожирения [23, 26]. Этиология ожирения включает взаимодействие генов и окружающей среды, но именно средовые факторы ответственны за рост распространенности этого заболевания, а избыточное питание и гиподинамия, которые охватывают все более широкие слои на-

селения, особенно в городах, делают значительный вклад в эпидемию ожирения [13, 17, 27–30].

Спектр эффектов избыточного веса и ожирения на мужскую фертильность весьма широк. Результаты эпидемиологических работ указывают на увеличение бесплодия и субфертильности более чем на 20% и повышенную распространенность азооспермии или олигозооспермии у мужчин с ожирением [13, 16, 27]. Ожирение отцов снижает успешность ВРТ, поскольку ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение) сопровождается снижением частоты наступления беременности, увеличением случаев потери беременности и уменьшением живорождений, хотя эти результаты не всегда подтверждаются [11, 13, 21]. Избыточная масса тела и ожирение способствуют снижению качества спермы, включая объем эякулята, общее количество, концентрацию, долю подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов; повышению фрагментации ДНК сперматозоидов; нарушению баланса репродуктивных гормонов, провоцирующего гипогонадизм; ассоциировано с риском возникновения эректильной дисфункции (ЭД) [11, 13, 21, 22, 24, 27, 31–35]. Следует также отметить, что вклад ожирения в ослабление качества спермы является спорным, поскольку не всегда выявляется связь между повышенным ИМТ и одним или несколькими традиционными параметрами качества спермы: концентрацией сперматозоидов, их количеством, нормальной морфологией, подвижностью и объемом эякулята [13, 21, 33–35]. Метаболические изменения, вызванные избыточным весом или ожирением, негативно влияют на эпигенетические маркеры сперматозоидов, такие как метилирование ДНК, модификация гистонов, структура хроматина и экспрессия не кодирующей РНК, которые нарушают процессы эпигенетического программирования и перепрограммирования в период раннего эмбриогенеза, меняя экспрессию генов, но, не меняя генетический код, причем новое эпигенетическое программирование частично сохраняется в последующей жизни потомства [19, 21, 32, 33]. И наконец, еще один путь ослабления сперматогенеза при ожирении связан с повышением температуры яичек из-за накопления жира в области живота, бедер и мошонки, что может уменьшить продукцию и качество сперматозоидов, сопровождаться окислительным стрессом, повреждением ДНК сперматозоидов, повышением риска мужского бесплодия [12, 21, 28].

Связь между ожирением и качеством спермы имеет гетерогенную патофизиологию. Первым и самым ярким проявлением гормональных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системе (ГГТС) является снижение уровня общего и свободного тестостерона и увеличение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) в периферической крови, что при-

водит к гипогонадизму, снижению качества спермы и ослаблению фертильности [7, 11, 24, 33, 36–40]. Принято считать, что связь между ожирением и андрогенным дефицитом является двунаправленной: низкий уровень тестостерона является причиной, способствующей ожирению, а ожирение является причиной, способствующей низкому уровню тестостерона, создавая порочный круг [41]. Гиперинсулинемия у инсулинорезистентных мужчин с ожирением также может привести к снижению уровня ГСПГ и тестостерона, который необходим для нормального сперматогенеза, а мужчины с ожирением, страдающие диабетом 2 типа, могут приобрести вторичный гипогонадизм [16]. Помимо нарушения стероидогенеза в семенниках, ожирение сопровождается снижением уровня ингибина В, что свидетельствует об ослаблении функциональной активности клеток Сертоли [16, 38].

Снижение массы тела приводит к нормализации уровня тестостерона и улучшению репродуктивных характеристик [11, 39]. Имеются данные о положительных эффектах экзогенного введения тестостерона мужчинам с ожирением, которые ассоциированы не только с уменьшением содержания висцерального жира, но и со снижением инсулинорезистентности, диастолического давления и нормализацией липидного профиля [39, 41]. Следует иметь в виду, что поскольку избыток экзогенного тестостерона ухудшает сперматогенез, он противопоказан мужчинам с ожирением, желающим иметь детей, которые уже подвержены повышенному риску ослабления фертильности из-за ожирения [39].

Другой эндокринной особенностью ожирения у мужчин является гиперэстрогемия [16, 42]. Жировая ткань способна продуцировать эстрогены путем ароматизации андрогенов и по мере повышения содержания жировой ткани растет активность фермента ароматазы, что вызывает усиленное превращение тестостерона в эстрадиол (E_2) и повышает уровень E_2 в крови. В свою очередь, E_2 жировой ткани по принципу отрицательной обратной связи подавляет секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамуса, вызывая снижение секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и продукции тестостерона клетками Лейдига, что приводит к гипогонадотропному гипогонадизму и ослаблению фертильности [14, 33, 39]. Считается, что у мужчин с ожирением соотношение концентрации тестостерона к эстрадиолу ($T: E_2$) в крови является показателем избытка E_2 , причем целевое соотношение составляет 10 : 1. Антропометрические индикаторы ожирения (ИМТ, доля общего или абдоминального жира в организме) положительно коррелировали с уровнем E_2 у мужчин с ожирением [16]. Ингибиторы аро-

матазы эффективны при лечении бесплодных мужчин с низким соотношением Т: Е₂ и могут быть полезны при лечении мужчин с ожирением [43].

Важным связующим гормональным звеном между ожирением и мужской фертильностью являются адипокины, которые секретируются адипоцитами жировой ткани [21, 43, 44]. Лептину, одному из наиболее изученных адипокинов, отводится центральное место в регуляции мужской фертильности. Уровень сывороточного лептина повышен у большинства мужчин с ожирением и положительно связан с массой жировой ткани и ИМТ, однако избыток лептина при ожирении приводит к тому, что ГГТС становится резистентной к лептину на гипоталамическом уровне [16, 21, 44]. Лептин модулирует секрецию ГнРГ гипоталамусом через влияние на кисспептин и, таким образом, снижает продукцию ЛГ и ФСГ, что приводит к снижению продукции тестостерона клетками Лейдига и гипогонадотропному гипогонадизму, и в конечном итоге препятствует нормальному протеканию сперматогенеза. Кроме того, повышенный уровень лептина может прямо ингибировать синтез тестостерона клетками Лейдига, что еще больше снижает андрогенный статус мужчины [13, 43]. Семенная плазма также содержит лептин, повышенный уровень которого отрицательно коррелирует с общим количеством, концентрацией и прогрессивной подвижностью сперматозоидов в эякуляте, что негативно отражается на фертильности [21, 44]. Таким образом, у мужчин с ожирением повышенный уровень лептина может способствовать бесплодию и субфертильности через два механизма, приводящих к гипогонадизму и включающих резистентность к лептину и ослабление качества спермы. Другие адипокины, например, адипонектин, который синтезируется в основном адипоцитами висцеральной жировой ткани и проявляет противовоспалительное действие, оказывая супрессивный эффект на провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-6, положительно влияет на сперматогенез (улучшает морфологию сперматозоидов и их способность к капацитации), а резистин, который секретируется в макрофагах, по-видимому, негативно влияет на сперматогенез (снижает подвижность сперматозоидов) [21, 44]. Кроме того, резистин потенциально может вызывать инсулинорезистентность у мужчин с ожирением, что приводит к вторичному гипогонадизму, возможно, через прямой ингибирующий эффект инсулина на функцию клеток Лейдига [43].

Среди многих факторов, участвующих в индукции сопутствующих ожирению заболеваний, системный хронический воспалительный статус является основным, который приводит к нарушениям репродуктивной функции у мужчин с ожирением. Адипоциты жировой ткани, особенно

висцеральной, продуцируют и секретируют в кровь провоспалительные цитокины, которые являются медиаторами воспаления и способствуют его усилению. При висцеральном ожирении наблюдается гипертрофия адипоцитов и инфильтрация жировой ткани провоспалительными макрофагами М1, Т-лимфоцитами и нейтрофилами с дальнейшим повышением синтеза провоспалительных хемокинов и цитокинов [16, 20, 24, 27, 33]. При ожирении системное воспаление переходит в хронический воспалительный процесс, и с этой точки зрения ожирение можно рассматривать как хроническое воспалительное заболевание. Маркером системного воспаления является базальный уровень С-реактивного белка, который выше у мужчин с ожирением, чем у мужчин с нормальным весом [24, 27]. Воспалительный процесс играет ведущую роль в развитии патологических процессов, сопровождающих ожирение, через негативные эффекты цитокинов и адипокинов на ткани и системы организма, включая репродуктивную.

Считается, что вызванное ожирением системное воспаление и оксидативный стресс в мужском репродуктивном тракте отрицательно влияют на сперматогенез, ухудшают созревание сперматозоидов в придатках яичек, увеличивают фрагментацию ДНК и вызывают эпигенетическую модификацию ДНК сперматозоидов [24, 27]. Кроме того, адипокины, секретируемые жировой тканью, модулируют сложную эндокринную регуляцию в ГГТС и нарушают стероидогенез в клетках Лейдига. Поскольку для сперматогенеза необходим высокий уровень внутритестикулярного тестостерона, то нарушение стероидогенеза в клетках Лейдига может серьезно ухудшить сперматогенез и привести к мужской субфертильности [43]. Однако точные механизмы, посредством которых системное воспаление, вызванное ожирением, влияет на эндокринную и экзокринную функцию яичек, все еще остается недостаточно изученным.

Оксидативный стресс, который рассматривается как дисбаланс между уровнем активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантов, признан одним из основных причинных факторов мужской субфертильности. Оксидативный стресс негативно действует на сперматогенез и стероидогенез [16, 21, 24, 43]. Хронический воспалительный процесс с повышенным окислением жирных кислот увеличивает образование АФК, что вызывает нарушения в сперматогенезе через механизм, включающий перекисное окисление липидов, повреждение плазматической мембраны и ДНК сперматозоидов, и в конечном итоге снижает количество, подвижность и нормальную морфологию сперматозоидов. Установлена положительная корреляция между ИМТ и индикаторами окислительного стресса в семенной плазме, кроме того, повышение ИМТ у мужчин вызывало

снижение акросомальной реакции в сперматозоидах и частоты имплантации эмбрионов после ЭКО [21, 24]. Ряд исследований подтвердил негативную ассоциацию между ожирением и целостностью ДНК сперматозоидов [16, 21, 31]. При избытке АФК окислительное повреждение ДНК приводило к мутациям, хромосомным перестройкам и образованию ДНК-аддуктов, таких как 8-оксо-2'-дезоксигуанозин, уровень которого может служить маркером оксидативного стресса. Тем не менее, нет убедительных доказательств, что ожирение всегда приводит к нарушению целостности ДНК сперматозоидов [21, 31].

Ожирение — это феномен многофакторного нарушения обмена веществ, при котором степень метаболических изменений может значительно варьировать. Нарушение липидного гомеостаза является характерной чертой ожирения (от 60 до 70% людей с ожирением страдают дислипидемией) [20, 23, 36–38]. Известно, что для нормального функционирования семенников необходим холестерин и липопротеины плазмы крови являются главным источником синтеза стероидов в клетках Лейдига и вовлечены в липидный гомеостаз клеток Сертоли [45]. Половые стероидные гормоны, которые синтезируются в семенниках, имеют общий путь биосинтеза, где холестерин является уникальным предшественником. Хотя клетки Лейдига способны к синтезу холестерина *de novo*, они также используют эфиры холестерина, поступающие из кровотока. Холестерин необходим для формирования мембран половых клеток в процессе сперматогенеза, поскольку сперматозоиды имеют двухслойную липидную плазматическую мембрану, богатую полиненасыщенными жирными кислотами, важными для обеспечения их жизнеспособности и подвижности. Клетки Сертоли синтезируют холестерин *de novo* из ацетата, однако его недостаточно для процесса сперматогенеза и холестерин большей частью поступает из системы кровообращения [45].

Исходя из важной роли липидов в стероидогенезе и сперматогенезе, можно было ожидать существенного вклада измененного липидного профиля в нарушение мужской фертильности при ожирении, но большинство исследователей, изучающих влияние ожирения на мужскую фертильность, не учитывает липидный профиль. Важно отметить, что ряд работ по этой проблеме не подтвердил связи между липидным профилем и нарушением сперматогенеза у мужчин с избыточным весом и ожирением. У бесплодных мужчин с гиперхолестеринемией и/или триглицеридемией уровень сывороточного холестерина не был связан с концентрацией или подвижностью сперматозоидов; у субфертильных мужчин также не установлено корреляции между концентрацией общего холестерина или триглицеридов в крови и концентрацией сперматозоидов в эякуляте

[45]. В нашем исследовании у российских мужчин не обнаружено связей между уровнем общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности в сыворотке крови и параметрами спермы, а также различий в липидном профиле между группами с нормальными и нарушенными параметрами спермы, несмотря на то, что для половины участников исследуемой группы была характерна дислипидемия и избыточный вес [36]. Тем не менее, положительная ассоциация между липидным профилем в сыворотке и качеством спермы установлена на значительной выборке мужчин из общей популяции, которая, однако, не включала мужчин с ожирением [46].

В тоже время влияние липидов на качество спермы устойчиво выявлялось, когда в качестве маркеров использовались уровни липидов в семенной плазме, происхождение которых пока не ясно [20]. Это подтверждают данные, что уровни холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности в семенной плазме, но не в сыворотке, положительно коррелировали с концентрацией и общим количеством сперматозоидов, их подвижностью и морфологией [47]. Таким образом, влияние дислипидемии, наблюдаемой при ожирении, на мужскую фертильность остается спорным.

В последнее время определенный интерес вызывает метаболическая гетерогенность мужского ожирения. Речь идет о мужчинах с “метаболически здоровым ожирением” (нет инсулинорезистентности, дислипидемии и других признаков МС) и о мужчинах с ожирением и нарушенным метаболическим статусом (инсулинорезистентность, дислипидемия) [48]. Распространенность “метаболически здорового ожирения” варьирует в разных странах от 2.1 до 37% [48]. Развитие метаболических нарушений у лиц с ожирением определяется не только общей массой жировой ткани, но, главным образом, висцеральным ожирением, гипертрофией или гиперплазией адипоцитов и профилем адипокинов, причем масса висцерального жира является ключевым элементом оценки риска коморбидных заболеваний [48]. Вопрос о том, действительно ли мужчины с “метаболически здоровым ожирением” здоровы, остается спорным, так как имеются данные, что у половины лиц с “метаболически здоровым ожирением” в течение 10 лет развивался метаболический дисбаланс, таким образом, в долгосрочной перспективе “метаболически здоровое ожирение” не защищено от развития сопутствующих заболеваний [48].

Несмотря на большое количество исследований, механизмы влияния ожирения, включая эндокринные нарушения или системное воспаление, на мужскую фертильность все еще остаются

неустановленными. Мало изученным является вклад эколого-климатических и этнических факторов в репродуктивные последствия ожирения. Например, сопровождается ли ожирение ослаблением сперматогенеза и активности ГГТС у мужчин различных этнических групп, которые характеризуются специфическим метаболическим типом, эволюционно приспособленным к суровым климатическим условиям. Известно, что распространенность ожирения наиболее высока в популяциях негроидной расы по сравнению с представителями европеоидной или монголоидной расы, но риск ожирения у азиатов (монголоиды), родившихся в США, был в четыре раза выше, чем у азиатов иностранного происхождения [49]. Более того, даже классификация ожирения по ИМТ характеризуется расовыми особенностями, например, в Китае пороговые значения ИМТ при диагностике ожирения составляют 28 кг/м^2 , в то время как в большинстве европейских стран — это 30 кг/м^2 [49]. Имеются лишь единичные работы, в которых изучались расовые и этнические различия в метаболическом и гормональном профиле у мужчин с избыточным весом и ожирением [36–38, 49]. В серии наших исследований установлено повышение сывороточного уровня тиреоглобулина, общего холестерина и снижение общего тестостерона у молодых мужчин с избыточным весом славянской, коми и якутской этнической принадлежности, однако характер и степень изменений липидного профиля при избыточной массе тела определялись этнической принадлежностью, в то время как этнических различий в уровне тестостерона как у мужчин с нормальным, так и с избыточным весом, не наблюдалось [36–38].

Итак, избыточная масса тела и ожирение ослабляют мужскую фертильность, действуя через несколько механизмов: повышение температуры яичек, снижение качества спермы, дисбаланс функции ГГТС и формирование гипогонадизма, нарушение молекулярной структуры сперматозоидов, развитие ЭД. Ожирение отцов является фактором риска ожирения и ухудшения репродуктивного здоровья у потомства посредством эпигенетических модификаций ДНК сперматозоидов. Негативное влияние избыточной массы тела и ожирения на репродуктивную функцию мужчин, являясь одной из уникальных причин субфертильности и бесплодия, тем не менее, поддается коррективке изменением индивидуального образа жизни, фармакологическими препаратами или хирургическим вмешательством, хотя отсутствуют данные относительно долгосрочных перспектив такой коррективки. Тем не менее, в контексте мужского репродуктивного здоровья ожирение можно рассматривать как вполне предотвратимое заболевание.

Рациональное питание. Соблюдение сбалансированной диеты, как основы здорового образа жизни, является существенным фактором сохранения фертильности, и препятствующим ожирению [50, 51]. Как уже упоминалось, избыточное и нерациональное питание способствует мировой эпидемии ожирения и коморбидных заболеваний, что оказывает серьезное негативное воздействие на мужское репродуктивное здоровье. Правильное питание играет важнейшую роль не только в поддержании репродуктивного здоровья, но и в лечении метаболических заболеваний, влияющих на мужскую фертильность (ожирение, диабет 2 типа, дислипидемия, МС). В последние десятилетия население многих стран переходит к западному рациону питания, что может быть одной из причин, по которым метаболическая дисфункция становится мировой эпидемией.

Имеются достаточно убедительные данные о связи рациона питания или качества продуктов питания с параметрами сперматогенеза (общее количество, концентрация, подвижность, морфология, фрагментация ДНК сперматозоидов) или с уровнем репродуктивных гормонов [15, 30, 52]. Установлено, что диеты с высоким содержанием жиров приводят к нарушению мужской репродукции, снижая концентрацию, жизнеспособность, подвижность и целостность ДНК сперматозоидов, а также влияют на здоровье будущего потомства [50, 52]. Что касается групп продуктов, то овощи, фрукты, орехи и цельные злаки, богатые клетчаткой и антиоксидантами, а также рыба, морепродукты, птица и нежирные молочные продукты положительно влияют на качество спермы [30]. Описан ряд диет, способствующих улучшению параметров спермы, например, средиземноморская диета, общим компонентом которых является высокое потребление фруктов и овощей, бобовых и рыбы, как источников антиоксидантов и полиненасыщенных жирных кислот (среди которых омега-3), и диет с негативным влиянием на качество спермы, включающих красное мясо и жирные молочные продукты, как источники насыщенных жиров. Потребление фруктов и овощей улучшает подвижность и морфологию сперматозоидов, в основном за счет витамина С и Е, и бета-каротина, снижающих уровень оксидативного стресса [15, 52]. Диеты, богатые холестерином, потенциально могут способствовать мужскому бесплодию и снижению качества спермы из-за нарушения проницаемости гемато-тестикулярного барьера, который ограничивает проникновение токсинов в семенные канальцы [50].

В последнее время становятся все более популярными, особенно среди молодежи, крепкий кофе, энергетические напитки и другие продукты, содержащие кофеин (чай, безалкогольные напитки, шоколад). Кофеин обладает рядом биологических эффектов, включая стимуляцию ЦНС и

сердечного ритма, повышенную секрецию катехоламинов, расслабление гладкой мускулатуры, однако в настоящее время не найдено убедительных доказательств связи между потреблением кофеина (в составе кофе, чая или других напитков) и классическими показателями сперматогенеза или целостностью ДНК сперматозоидов [52, 53]. Потребление кофе/кофеина мужчинами повышало уровень тестостерона и ГСПГ, но увеличивало вероятность анеуплоидии и диплоидии в сперматозоидах, а в некоторых исследованиях, но не во всех, сообщалось, что интенсивное употребление кофе может сопровождаться снижением плодовитости [53].

Полноценное питание, необходимое для нормального функционирования мужской репродуктивной системы, должно содержать адекватное количество эссенциальных микроэлементов, а нарушение микроэлементного гомеостаза может привести к развитию патологических состояний и заболеваний репродуктивной системы [54, 55]. Например, дефицит цинка в организме достаточно распространенное явление и сопровождается гипогонадизмом, недоразвитием вторичных половых признаков, нарушением сперматогенеза, апоптозом половых клеток, снижением концентрации ЛГ и тестостерона [56, 57]. Цинк, являясь структурным элементом большого числа макромолекул и ферментов, проявляет в семенниках антиоксидантные, антибактериальные и антиапоптотические свойства [57]. Содержание цинка в семенной плазме молодых российских мужчин положительно связано с качеством спермы, поэтому определение цинка в семенной плазме можно рассматривать как полезный прием при оценке мужской фертильности [56].

Обсуждение рационального питания в контексте репродуктивного здоровья содержит множество различных аспектов, которые невозможно поместить в данный обзор. В частности, остается вне данного обзора роль чистоты питьевой воды и пищевых продуктов, поскольку поллютанты, такие как пестициды или ксеноэстрогены, действуют как эндокринные дизрапторы и индуцируют нарушения сперматогенеза и эндокринного профиля у мужчин [15]. Не обсуждается роль пищевых добавок, содержащих селен и цинк, карнитин, омега-3 жирные кислоты, коэнзим Q_{10} , витамины B_{12} и D , улучшающих качество спермы у субфертильных мужчин или повышающих результаты ВРТ [30, 54].

Гиподинамия

Гиподинамия самых широких слоев населения становится обыденным явлением современности. Уровень физической активности снижается, а малоподвижный образ жизни (например, дли-

тельный просмотр телевизора или время, проведенное перед компьютером) быстро распространяется не только в развитых странах, но и в странах с низким и средним уровнем дохода. В последние десятилетия в результате технического прогресса из всех сфер производства и быта почти полностью устранен физический труд. Сочетание механизации и роботизации производства с доступностью и повсеместным использованием личного транспорта, отказом значительной части населения от активных видов отдыха, приводит к росту числа людей, живущих в условиях малоподвижности. Низкий уровень физической активности мужчин является одной из наиболее часто обсуждаемых причин снижения репродуктивного здоровья. Вслед за снижением физической активности растет доля людей, страдающих избыточным весом и ожирением. При объяснении причин временного тренда снижения мужской фертильности, часто именно сочетание низких физических нагрузок, изменений в рационе питания и избыточная масса тела и ожирение находятся в центре внимания [52, 58, 59].

Физиологические изменения в мужской репродуктивной системе при гиподинамии, оказывающие негативное влияние на фертильность, остаются еще недостаточно изученными. В настоящее время опубликован ряд обзоров по влиянию малоподвижного образа жизни на мужскую фертильность, указывающих на противоречивость и неоднозначность имеющихся данных, предполагающих, что существенные различия в дизайне исследования могли бы объяснить противоречивые результаты. Вопрос о том, улучшают ли физические упражнения качество спермы, по-прежнему, остается дискуссионным [12, 58, 59].

Как известно, семенники оптимально функционируют при температуре, которая на два градуса ниже, чем температура тела. Малоподвижность, ожирение, повышенная температура окружающей среды и работа с ноутбуками ассоциирована с повышенной скротальной температурой [28]. Давно известно, что высокая температура среды представляет значительный риск мужского бесплодия (например, у металлургов, водителей, пекарей), поскольку нарушает функции сперматозоидов и приводит к временной задержке наступления зачатия, а малоподвижный образ жизни способствует повышению температуры мошонки и негативно влияет на качество спермы и снижает продукцию сперматозоидов. В частности, повышение скротальной температуры приводило к аресту сперматогенеза, апоптозу половых клеток, оксидативному стрессу, повреждению ДНК сперматозоидов, снижению уровня ингибина B в крови [12].

У здоровых молодых мужчин просмотр телевизора более 5 ч в день приводил к снижению

концентрации сперматозоидов в эякуляте по сравнению с теми мужчинами, кто вообще не смотрит телевизор. Кроме того, у них наблюдалось повышение уровня ФСГ и снижение уровня тестостерона [60]. У мужчин, обратившихся в клинику по поводу бесплодия в супружеской паре, определенные виды физической активности, в частности, занятия физическими упражнениями на открытом воздухе и тяжелой атлетикой более 1.5 или 2-х ч в неделю, соответственно, улучшали качество спермы, и наоборот, езда на велосипеде более 1.5 ч в неделю снижала концентрацию сперматозоидов в эякуляте по сравнению с мужчинами, которые вообще не пользовались велосипедом [61]. У фертильных и бесплодных мужчин обнаружен положительный эффект физических упражнений в форме непрерывных тренировок средней и высокой интенсивности на показатели мужской фертильности, включая качество спермы, период ожидания запланированного беременности и коэффициент живорождения [62]. Аэробные тренировки умеренной интенсивности в течение 16 нед. улучшали качество спермы (концентрацию, прогрессивную подвижность и морфологию сперматозоидов) и повышали уровень тестостерона у мужчин, ведущих малоподвижный образ жизни и страдающих ожирением [63]. Эти данные могут быть объяснены, по крайней мере, частично, снижением уровня окислительного стресса и повреждения функций сперматозоидов вследствие уменьшения массы жировой ткани.

ЭД является наиболее распространенной сексуальной дисфункцией у мужчин, а гиподинамия, ожирение, гипертония, МС, сердечно-сосудистые заболевания являются факторами риска развития ЭД [24, 64]. Эпидемиологические исследования показали, что физическая нагрузка умеренной и высокой интенсивности ассоциируется с нормальной эректильной функцией и меньшим риском развития ЭД как при гиподинамии, так и ожирении. Аэробная физическая активность умеренной интенсивности в режиме 40 мин 4 раза в неделю в течение 6 мес. аэробной физической активности умеренной интенсивности вызывала улучшение эрективной функции [64].

Тестостерон является гормоном, влияющим на мышечный объем, силу, функцию и адаптацию к стрессу, связанному с физической нагрузкой у мужчин. Опубликованы данные, что у мужчин острые максимальные и субмаксимальные физические нагрузки могут привести к быстрому повышению концентрации тестостерона в сыворотке крови, что, вероятно, способствует лучшей адаптации и эффективности мышечной активности и функциональных возможностей во время физических упражнений [65]. Кроме того, физические упражнения повышали уровни тестостерона, ГСПГ, гормона роста и дегидроэпиандростерона в крови даже у мужчин старше 40 лет,

причем повышение уровня этих гормонов не зависело от режима, продолжительности и интенсивности тренировочных программ [66].

Физические упражнения хорошо известны как фактор, полезный для здоровья, однако чрезмерные физические нагрузки могут привести к мужскому бесплодию из-за снижения концентрации общего и свободного тестостерона, пульсативной секреции ФСГ и повышения уровня ГСПГ и снижения качества спермы в результате подавления функции ГГТС, повышения уровня окислительного стресса и хронического системного воспаления [65]. Если обычная физическая активность не связана с параметрами сперматогенеза, то езда на велосипеде более 5 ч в неделю может вызывать снижение концентрации и подвижности сперматозоидов из-за травмирующего сдавливания мошонки велосипедным седлом, нарушающего сперматогенез [67]. В то же время имеются данные, что у молодых доноров спермы физическая нагрузка разной степени не влияла на качество спермы [68].

Результаты приведенных исследований указывают на позитивный вклад умеренной физической активности в поддержании оптимального гормонального профиля и продукции сперматозоидов у мужчин. В этой связи вызывает беспокойство тот факт, что подобные исследования не проводятся в нашей стране, которые имели бы значительный резонанс, поскольку малоактивный образ жизни с увлечениями телевизионными передачами и/или персональным компьютером становится характерной чертой жизни молодежи.

Курение и алкоголь

Курение и употребление алкоголя остаются широко распространенными явлениями во всем мире, включая Россию. В настоящее время признано, что курение и чрезмерное потребление алкоголя оказывают негативное влияние на репродуктивное и общее состояние здоровья (повышен риск развития хронических заболеваний легких, опухолевых заболеваний, изменений структуры печени, коронарных сердечных заболеваний, инсультов), однако значение этих факторов обычно недооценивается, и потребление табака и алкоголя снижается слабо. В последнее время в связи с ростом мужского бесплодия и субфертильности повышенное внимание уделяется эффектам курения и алкоголя на репродуктивное здоровье мужчин [69, 70].

Курение. Курение табака распространено в большинстве стран мира и составляет около 30% среди мужчин репродуктивного возраста [71]. Хотя курение табака не рассматривается как причина мужского бесплодия, мета-анализы и исследо-

вания на больших когортах мужчин позволили установить, что у заядлых курильщиков наблюдается снижение объема эякулята, концентрации и жизнеспособности сперматозоидов, их подвижности и нормальной морфологии, причем эффекты более выражены у фертильных мужчин, а выводы по бесплодным мужчинам противоречивы [69, 71–74]. Более того, в программах ВРТ курящие пациенты имели более низкие шансы благополучной беременности и рождения потомства и более высокую вероятность спонтанных выкидышей и эктопической беременности [73, 75]. Негативное влияние курения на классические показатели спермограммы выявлялось не всегда [69, 76], либо у курильщиков наблюдалось лишь незначительное снижение концентрации и доли морфологически нормальных форм сперматозоидов [73]. Предполагается, что ухудшение качества спермы более выражено у умеренных и заядлых курильщиков, а у начинающих риск репродуктивных нарушений будет расти с увеличением “стажа” или интенсивности курения. Однако, несмотря на умеренное или даже слабое воздействие курения на показатели сперматогенеза, оно будет способствовать мужской субфертильности.

Механизм повреждающего действия табака на сперматогенез ассоциирован с повышенной концентрацией реактивных форм кислорода в семенной плазме, фрагментацией ДНК и измененным профилем метилирования ДНК в сперматозоидах [71, 73, 74, 77], увеличением частоты анеуплоидии в сперматозоидах [74, 78], нарушением баланса репродуктивных гормонов и липидов [76, 79, 80]. Токсины сигаретного дыма, уменьшая митохондриальную активность и повреждая структуру хроматина сперматозоидов, ослабляют их оплодотворяющую способность [69, 74].

Табачный дым содержит ряд токсических соединений, мутагенов и канцерогенов, включая никотин и его метаболиты, радиоактивный полоний, бензопирен, нафталин, кадмий, свинец и другие [74, 80]. Никотин является главным психоактивным соединением табака, но основное негативное влияние на репродуктивную функцию оказывают тяжелые металлы. У курильщиков выявлены негативные ассоциации между содержанием кадмия и свинца в семенной плазме и концентрацией сперматозоидов в эякуляте, причем эффект наблюдался при интенсивном курении — более 20 сигарет в день, а при небольшом “стаже” или малой интенсивности курения негативные эффекты не проявлялись [80]. Курение табака индуцирует генетические и эпигенетические изменения в сперматозоидах и их предшественниках, что приводит к фрагментации ДНК сперматозоидов и анеуплоидии, и может передаваться потомству [69, 74, 78].

Курение табака влияет на эндокринную функцию гипофиза, щитовидной железы, надпочечников и семенников и включает нарушение гормональной секреции и метаболизма. У заядлых курильщиков (выкуривают более 10 сигарет в день) отмечались более высокие уровни ЛГ, пролактина и тестостерона, но не ФСГ, E_2 и ингибина В [76, 81, 82], хотя некоторым авторам не удалось показать изменений в гормональном статусе у курящих мужчин. Более высокие концентрации тестостерона у курильщиков сопровождались более высокой сексуальной активностью, хотя длительный “стаж” курения вызывал ЭД [73, 76, 81].

Определенные неясности имеются в отношении дозозависимых эффектов курения на показатели репродуктивного здоровья мужчин, которые могут частично объяснять противоречивость полученных результатов. Например, некоторые исследователи относят к курильщикам тех, кто выкуривает от 1 до 15 сигарет в день, в то время как другие учитывают “стаж” курения и включают в группу курящих мужчин только тех, кто регулярно курит в течение года [83].

Другие виды табачных изделий (кальян и сигары), вероятно, оказывают такое же воздействие на мужскую репродуктивную систему как курение сигарет. Все большее распространение, особенно среди молодежи, получают электронные сигареты как безопасная замена традиционных сигарет. Имеется сообщение, что у пользователей электронных сигарет наблюдается более низкая концентрация сперматозоидов и общее количество сперматозоидов в эякуляте по сравнению с теми, кто их не употребляет [82]. Следовательно, нет оснований ожидать, что электронные сигареты, выделяющие аэрозоль, содержащий никотин и ароматизаторы, лишены токсичного действия и не влияют на функцию сперматозоидов и мужскую фертильность, однако нужны дальнейшие исследования, чтобы оценить уровень их вреда.

Итак, негативные эффекты курения табака на мужскую фертильность обусловлены не только никотином, а в основном токсическими и мутагенными соединениями, которые содержатся в табаке и приводят к развитию окислительного стресса, вызывают нарушение сперматогенеза, гормональный дисбаланс, фрагментацию ДНК сперматозоидов, провоцируют генетические изменения в сперматогонияльных стволовых клетках, которые могут передаваться потомству курильщика.

Алкоголь. Употребление алкогольных напитков считается уместным и социально приемлемым поведением в современном обществе, но за последние несколько десятилетий экспериментальные и клинические исследования показали, что чрезмерный прием алкогольных напитков негативно влияет на репродуктивную физиологию

мужчин, главным образом, вызывая изменения параметров сперматогенеза и профиля репродуктивных гормонов [10, 15, 51]. В то же время мнение о негативном воздействии малых или умеренных доз алкоголя на мужской репродуктивный потенциал, до сих пор остается противоречивым и менее определенным, возможно из-за разнообразия доступных алкогольных напитков и сложности определения пороговой дозы и частоты потребления [10, 51]. Предлагается градация потребления алкоголя в единицах/неделю, где 1 единица равна 125 мл вина или 330 мл пива или 30 мл крепких спиртных напитков или 12.5 г чистого этанола [84]. Избыточное потребление алкоголя мужчинами (более 30 мл алкоголя в день) является фактором риска мужского бесплодия, но наиболее выраженные негативные эффекты наблюдались у мужчин, которые употребляли более 25 единиц в неделю [10]. По-видимому, регулярное употребление алкоголя влияет на мужскую фертильность в большей степени, чем нерегулярное.

Имеются сообщения, что хроническое потребление алкоголя индуцирует атрофию яичек и изменения клеток Лейдига и Сертоли, а также снижает уровни ЛГ и ФСГ, уменьшает объем эякулята, продукцию, подвижность и долю морфологически нормальных сперматозоидов, а высокое потребление алкоголя (более 60 мл в день или 6 бокалов вина) может привести к азооспермии [15, 71]. Однако даже у хронических алкоголиков с азооспермией через несколько лет после прекращения употребления алкоголя шансы рождения ребенка значительно повышались [85]. Мета-анализ выявил негативное влияние умеренных доз алкоголя на результаты ЭКО, поскольку показатели живорождаемости значительно снижались, когда мужчины употребляли алкоголь за неделю или даже за месяц до процедуры ЭКО [15]. На большой выборке молодых мужчин из четырех европейских городов и четырех штатов США не было обнаружено связи между низким, либо умеренным потреблением алкоголя (8 единиц в неделю) и качеством спермы вне зависимости от вида алкоголя [86]. Другие авторы также не смогли установить ассоциацию между слабым или умеренным потреблением алкоголя и качеством спермы, но потребление алкоголя транзитивно повышало уровень тестостерона и сексуальную активность мужчин [71, 76]. В то же время у мужчин из бесплодных пар, проходящих подготовку к ВРТ, установлена U-образная зависимость качества спермы от потребления алкоголя: умеренное потребление (4–7 единиц/неделю) было позитивно связано с качеством спермы (объемом эякулята, общим количеством и концентрацией сперматозоидов) [84].

Таким образом, в настоящее время не существует четкой позиции относительно негативного

влияния алкоголя на мужскую репродуктивную систему, за исключением случаев хронического алкоголизма. Высокий уровень и систематическое потребление алкоголя связано с негативными изменениями в сперме, что может повлиять на фертильность, но не обнаружено доказательств негативных последствий несистематического и умеренного потребления алкоголя [87]. Возможно, противоречивость и размытость результатов связана с различным дизайном исследований, с различной индивидуальной чувствительностью к алкоголю, различными способами количественной оценки частоты и длительности воздействия фактора, недостаточной объективностью испытуемых при анкетировании, а также особенностями выборки, например, молодой возраст или небольшой стаж потребления алкоголя у испытуемых [76, 85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие факторы современного образа жизни снижают продукцию, подвижность и морфологию сперматозоидов, увеличивают повреждение ДНК сперматозоидов и могут оказывать негативное влияние на эндокринный контроль мужской репродуктивной функции, вызывая снижение мужской фертильности. Негативные демографические последствия ослабления мужского репродуктивного потенциала, обусловленные неправильным образом жизни, делают эту проблему важнейшей для отечественного здравоохранения. Несмотря на довольно большой массив данных о влиянии факторов индивидуального образа жизни на репродуктивное здоровье мужчин, проблема далека от решения. Часто авторы получают конфликтующие данные, интерпретация которых неоднозначна и не достигает консенсуса. Вероятно, величина негативного, кумулятивного или протективного эффекта зависит от эколого-климатических особенностей региона, этнических и культурных традиций населения, и, скорее всего, будет проявляться при выраженном и длительном воздействии. Многие исследования не учитывают возможного взаимодействия факторов индивидуального образа жизни, что может приводить к искаженным результатам. Очевидные преимущества имеет комплексное исследование ключевых факторов образа жизни, влияние которых на мужскую фертильность будет оценено на большой выборке мужчин из общей популяции.

Факторы индивидуального образа жизни, обсуждаемые в настоящем обзоре, относятся к числу потенциальных факторов риска снижения мужской фертильности, однако их воздействие может быть в значительной степени скорректировано изменением образа жизни, фармакологическим или хирургическим путем. Популяризация здорового образа жизни у населения с помо-

шью образовательных программ, повышения роли физкультуры и спорта, коррекции рациона питания в сочетании с использованием фармакотерапии может остановить снижение мужской фертильности и, следовательно, помочь супружеским парам оптимизировать шансы на естественное зачатие.

Финансирование работы. Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 19-15-00075-П).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. Л.В. Осадчук — подборка и анализ соответствующей литературы, написание рукописи; А.В. Осадчук — идея и руководство работой, редактирование рукописи, резюме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Buck Louis G.M. et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility // *Physiol. Rev.* 2016. V. 96. № 1. P. 55.
2. Levine H., Jørgensen N., Martino-Andrade A. et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2017. V. 23. № 6. P. 646.
3. De Jonge C., Barratt C.L.R. The present crisis in male reproductive health: an urgent need for a political, social, and research roadmap // *Andrology.* 2019. V. 7. № 6. P. 762.
4. Осадчук Л.В., Осадчук А.В. Популяционные исследования мужского репродуктивного потенциала: качество сперматозоидов как маркер репродуктивного здоровья // *Урология.* 2020. № 3. С. 111. Osadchuk L.V., Osadchuk A.V. [Epidemiological studies of the male reproductive potential: sperm quality as a marker of reproductive health] // *Urologiia.* 2020. № 3. P. 111.
5. Aitken R.J. The changing tide of human fertility // *Hum. Reprod.* 2022. V. 37. № 4. P. 629.
6. Cairo Consensus Workshop Group. The current status and future of andrology: A consensus report from the Cairo workshop group // *Andrology.* 2020. V. 8. № 1. P. 27.
7. Галимова Э.Ф., Галимов Ш.Н. Мужская фертильность: модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* 2015. Т. 21. № 5. С. 89. Galimova E.F., Galimov S.H.N. [Male fertility: modifiable and non-modifiable risk factors (a review)] // *Problemy Reproduktsii.* 2015. V. 21. № 5. P. 89.
8. Kasman A.M., Li S., Luke B. et al. Male infertility and future cardiometabolic health: does the association vary by sociodemographic factors? // *Urology.* 2019. V. 133. P. 121.
9. Glazer C.H., Eisenberg M.L., Tøttenborg S.S. et al. Male factor infertility and risk of death: a nationwide record-linkage study // *Hum. Reprod.* 2019. V. 34. № 11. P. 2266.
10. Alvarez S. Do some addictions interfere with fertility? // *Fertil. Steril.* 2015. V. 103. № 1. P. 22.
11. Chambers T.J., Richard R.A. The impact of obesity on male fertility // *Hormones (Athens)* 2015. V. 14. № 4. P. 563.
12. Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility // *Arab J. Urol.* 2018. V. 16. № 1. P. 10.
13. Amiri M., Ramezani Tehrani F. Potential adverse effects of female and male obesity on fertility: a narrative review // *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2020. V. 18. № 3. P. e101776.
14. Balawender K., Orkisz S. The impact of selected modifiable lifestyle factors on male fertility in the modern world // *Cent. European J. Urol.* 2020. V. 73. № 4. P. 563.
15. Benatta M., Kettache R., Buchholz N., Trinchieri A. The impact of nutrition and lifestyle on male fertility // *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2020. V. 92. № 2. P. 121.
16. Leisegang K., Sengupta P., Agarwal A., Henkel R. Obesity and male infertility: Mechanisms and management // *Andrologia.* 2021. V. 53. № 1. P. e13617.
17. Nassan F.L., Chavarro J.E., Tanrikut C. Diet and men's fertility: does diet affect sperm quality? // *Fertil. Steril.* 2018. V. 110. № 4. P. 570.
18. Ramírez N., Estofán G., Tissera A. et al. Do aging, drinking, and having unhealthy weight have a synergistic impact on semen quality? // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2021. V. 38. № 11. P. 2985.
19. Hieronimus B., Ensenauer R. Influence of maternal and paternal pre-conception overweight/obesity on offspring outcomes and strategies for prevention // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2021. V. 75. № 12. P. 1735.
20. Pakpahan C., Rezano A., Margiana R. et al. The association between lipid serum and semen parameters: a systematic review // *Reprod. Sci.* 2022. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01040-8>
21. Davidson L.M., Millar K., Jones C. et al. Deleterious effects of obesity upon the hormonal and molecular mechanisms controlling spermatogenesis and male fertility // *Hum. Fertil. (Camb).* 2015. V. 18. № 3. P. 184.
22. Moon K.H., Park S.Y., Kim Y.W. Obesity and erectile dysfunction: from bench to clinical implication // *World J. Men's Health.* 2019. V. 37. № 2. P. 138.
23. Тимашева Я.Р., Балхиярова Ж.Р., Кочетова О.В. Современное состояние исследований в области ожирения: генетические аспекты, роль микробиома и предрасположенность к Covid-19 // *Проблемы эндокринологии.* 2021. Т. 67. № 4. С. 20. Timasheva Y.R., Balkhiyarova Z.R., Kochetova O.V. [Current state of the obesity research: genetic aspects, the role of microbiome, and susceptibility to Covid-19] // *Problems of Endocrinology.* 2021. V. 67. № 4. P. 20.
24. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г. Мужское здоровье и ожирение — диагностика и терапевтические подходы // *Ожирение и метаболизм.* 2019. Т. 16. № 3. С. 29. Gamidov S.I., Shatylo T.V., Gasanov N.G. [Male health and obesity — diagnostic and therapeutic approach] // *Obesity and Metabolism.* 2019. V. 16. № 3. P. 29.

25. Kivimäki M., Strandberg T., Pentti J. et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022. V. 10. № 4. P. 253.
26. Crovesy L., Rosado E.L. Interaction between genes involved in energy intake regulation and diet in obesity // *Nutrition.* 2019. V. 67–68. P. 110547.
27. Liu Y., Ding Z. Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society // *Reproduction.* 2017. V. 154. № 4. P. R123.
28. Józków P., Rossato M. The impact of intense exercise on semen quality // *Am. J. Men's Health.* 2017. V. 11. № 3. P. 654.
29. Congdon P. Obesity and urban environments // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019. V. 16. № 3. P. 464.
30. Salas-Huetos A., James E.R., Aston K.I. et al. Diet and sperm quality: Nutrients, foods and dietary patterns // *Reprod. Biol.* 2019. V. 19. № 3. P. 219.
31. Sepidarkish M., Maleki-Hajiagha A., Maroufizadeh S. et al. The effect of body mass index on sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Obes. (Lond.).* 2020. V. 44. № 3. P. 549.
32. Marcho C., Oluwayiose O.A., Pilsner J.R. The preconception environment and sperm epigenetics // *Andrology.* 2020. V. 8. № 4. P. 924.
33. Корнеев И.А., Мацуева И.А. Мужское бесплодие, метаболический синдром и ожирение // *Урологические ведомости.* 2021. Т. 11. № 2. С. 153.
Korneyev I.A., Matsueva I.A. [Male infertility, metabolic syndrome and obesity] // *Urology Reports (St. Petersburg).* 2021. V. 11. № 2. P. 153.
34. 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. V. 8. № 30. P. 48619.
35. Wang E.Y., Huang Y., Du Q.Y. et al. Body mass index effects sperm quality: a retrospective study in Northern China // *Asian J. Androl.* 2017. V. 19. № 2. P. 234.
36. Osadchuk L., Tipisova E., Kleshchev M. et al. Study of semen quality, reproductive hormone levels, and lipid levels in men from Arkhangelsk, a city in North of European Russia // *Am. J. Men's Health.* 2020. V. 14. № 4. P. 1557988320939714.
37. Осадчук Л.В., Гуторова Н.В., Людинина А.Ю. и др. Изменение гормонального и метаболического статуса у мужчин этнической группы коми с избыточной массой тела и ожирением // *Ожирение и метаболизм.* 2013. Т. 10. № 2. С. 28.
Osadchuk L.V., Gutorova N.V., Ludinina A.Yu. et al. [Changes in hormonal and metabolic status in men of an ethnic group Komi with overweight and obesity] // *Obesity and Metabolism.* 2013. V. 10. № 2. P. 28.
38. Осадчук Л.В., Гуторова Н.В., Петрова П.Г. и др. Гормональный и метаболический статус у мужчин якутской этнической принадлежности с избыточной массой тела и ожирением // *Проблемы репродукции.* 2014. Т. 20. № 2. С. 78.
Osadchuk L.V., Gutorova N.V., Petrova P.G. et al. [Hormonal and metabolic status in men of Yakut ethnic group with overweight and obesity] // *Problemy Reproduktsii.* 2014. V. 20. № 2. P. 78.
39. Fui M.N., Dupuis P., Grossmann M. Lowered testosterone in male obesity: mechanisms, morbidity and management // *Asian J. Androl.* 2014. V. 16. № 2. P. 223.
40. Grasa M.D., Gulfo J., Camps N. et al. Modulation of SHBG binding to testosterone and estradiol by sex and morbid obesity // *Eur. J. Endocrinol.* 2017. V. 176. № 4. P. 393.
41. Caliber M., Saad F. Testosterone therapy for prevention and reversal of type 2 diabetes in men with low testosterone // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2021. V. 58. P. 83.
42. Ma J.X., Wang B., Li H.S. et al. Association between obesity-associated markers and semen quality parameters and serum reproductive hormones in Chinese infertile men // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2020. V. 18. № 1. P. 95.
43. Sengupta P., Dutta S., Karkada I.R., Chinni S.V. Endocrinopathies and male infertility // *Life (Basel).* 2021. V. 12. № 1. P. 10.
44. Elfassy Y., Bastard J.P., McAvoy C. et al. Adipokines in semen: physiopathology and effects on spermatozoas // *Int. J. Endocrinol.* 2018. V. 2018. P. 3906490.
45. Sèdes L., Thirouard L., Maqdasy S. et al. Cholesterol: A gatekeeper of male fertility? // *Front. Endocrinol.* 2018. V. 9. P. 369.
46. Liu C.Y., Chou Y.C., Lin S.H. et al. Serum lipid profiles are associated with semen quality // *Asian J. Androl.* 2017. V. 19. № 6. P. 633.
47. de Neergaard R., Nielsen J.E., Jørgensen A. et al. Positive association between cholesterol in human seminal plasma and sperm counts: results from a cross-sectional cohort study and immunohistochemical investigations // *Andrology.* 2018. V. 6. № 6. P. 817.
48. Deng X., Wang P., Yuan H. Epidemiology, risk factors across the spectrum of age-related metabolic diseases // *J. Trace. Elem. Med. Biol.* 2020. V. 61. P. 126497.
49. McCray N.L., Young H.A., Irwig M.S. et al. The association between race, obesity, and sperm quality among men attending a university physician practice in Washington, DC // *Am. J. Men's Health.* 2020. V. 14. № 3. P. 1557988320925985.
50. Giahi L., Mohammadmoradi S., Javidan A., Sadeghi M.R. Nutritional modifications in male infertility: a systematic review covering 2 decades // *Nutr. Rev.* 2016. V. 74. № 2. P. 118.
51. Gaskins A.J., Chavarro J.E. Diet and fertility: a review // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018. V. 218. № 4. P. 379.
52. Iacqua A., Izzo G., Emerenziani G.P. et al. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on male fertility // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018. V. 16. № 1. P. 115.
53. Ricci E., Viganò P., Cipriani S. et al. Coffee and caffeine intake and male infertility: a systematic review // *Nutr. J.* 2017. V. 16. № 1. P. 37.
54. Mirnamniha M., Faroughi F., Tahmasbpour E. et al. An overview on role of some trace elements in human reproductive health, sperm function and fertilization process // *Rev. Environ. Health.* 2019. V. 34. № 4. P. 339.
55. Skalny A.V., Aschner M., Tinkov A.A. Zinc // *Adv. Food Nutr. Res.* 2021. V. 96. P. 251.
56. Osadchuk L., Kleshchev M., Danilenko A., Osadchuk A. Impact of seminal and serum zinc on semen quality and

- hormonal status: A population-based cohort study of Russian young men // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2021. V. 68. P. 126855.
57. *Осадчук Л.В., Даниленко А.Д., Осадчук А.В.* Влияние цинка на мужскую фертильность // *Урология.* 2021. № 5. С. 84.
Osadchuk L.V., Danilenko A.D., Osadchuk A.V. [An influence of zinc on male infertility] // *Urologiia.* 2021. № 5. P. 84.
 58. *Ibañez-Perez J., Santos-Zorroza B., Lopez-Lopez E. et al.* An update on the implication of physical activity on semen quality: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019. V. 299. № 4. P. 901.
 59. *Lavín-Pérez A.M., Collado-Mateo D., Villafaina S., Calle-Guisado V.* The role of exercise to reduce the impact of diabetes in the seminal quality: a systematic review // *Medicina (Kaunas).* 2021. V. 57. № 2. P. 159.
 60. *Priskorn L., Jensen T.K., Bang A.K. et al.* Is sedentary lifestyle associated with testicular function? A cross-sectional study of 1.210 men // *Am. J. Epidemiol.* 2016. V. 184. № 4. P. 284.
 61. *Gaskins A.J., Afeiche M.C., Hauser R. et al.* Paternal physical and sedentary activities in relation to semen quality and reproductive outcomes among couples from a fertility center // *Hum. Reprod.* 2014. V. 29. № 1. P. 2575.
 62. *Hajizadeh Maleki B., Tartibian B., Chehraz M.* Effectiveness of exercise training on male factor infertility: a systematic review and network meta-analysis // *Sports Health.* 2022. V. 14. № 4. P. 508.
 63. *Rosety M.Á., Díaz A.J., Rosety J.M. et al.* Exercise improved semen quality and reproductive hormone levels in sedentary obese adults // *Nutr. Hosp.* 2017. V. 34. № 3. P. 608.
 64. *Gerbild H., Larsen C.M., Graugaard C., Areskoug Josefs-son K.* Physical activity to improve erectile function: a systematic review of intervention studies // *Sex. Med.* 2018. V. 6. № 2. P. 75.
 65. *Sansone A., Sansone M., Vaamonde D. et al.* Sport, doping and male fertility // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018. V. 16. № 1. P. 114.
 66. *Zouhal H., Jayavel A., Parasuraman K. et al.* Effects of exercise training on anabolic and catabolic hormones with advanced age: A systematic review // *Sports Med.* 2022. V. 52. № 6. P. 1353.
 67. *Minas A., Fernandes A.C.C., Maciel Júnior V.L. et al.* Influence of physical activity on male fertility // *Andrologia.* 2022. V. 54. № 7. P. e14433.
 68. *Matorras R., Navarro A., Ramos D. et al.* Physical activity and sperm quality: influence in sperm donors // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2022. V. 20. № 1. P. 83.
 69. *Sharma R., Harlev A., Agarwal A., Esteves S.C.* Cigarette smoking and semen quality: a new meta-analysis examining the effect of the 2010 World Health Organization laboratory methods for the examination of human semen // *Eur. Urol.* 2016. V. 70. № 4. P. 635.
 70. *Аполихин О.И., Красняк С.С.* Влияние алкоголя на мужскую репродуктивную систему // *Общественное здоровье.* 2021. Т. 1. № 2. С. 7.
 - Apolikhin O.I., Krasnyak S.S.* [The impact of alcohol on the male reproductive system] // *Public Health.* 2021. V. 1. № 2. P. 7.
 71. *Sansone A., Di Dato C., de Angelis C. et al.* Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018. V. 16. № 1. P. 3.
 72. *Lotti F., Corona G., Vitale P. et al.* Current smoking is associated with lower seminal vesicles and ejaculate volume, despite higher testosterone levels, in male subjects of infertile couples // *Hum. Reprod.* 2015. V. 30. № 3. P. 590.
 73. *Dai J.-B., Wang Z.-X., Qiao Z.-D.* The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility // *Asian J. Androl.* 2015. V. 17. № 6. P. 954.
 74. *Omolaoye T.S., El Shahawy O., Skosana B.T. et al.* The mutagenic effect of tobacco smoke on male fertility // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2021.
<https://doi.org/10.1007/s11356-021-16331-x>
 75. *Budani M.C., Fensore S., Di Marzio M., Tiboni G.M.* Cigarette smoking impairs clinical outcomes of assisted reproductive technologies: A meta-analysis of the literature // *Reprod. Toxicol.* 2018. V. 80. P. 49.
 76. *Осадчук Л.В., Попова А.В., Ерквич А.А. и др.* Влияние курения и алкоголя на репродуктивные и метаболические показатели молодых мужчин Западной Сибири // *Урология.* 2017. № 4. С. 62.
Osadchuk L.V., Popova A.V., Erkovich A.A. et al. [Effects of smoking and alcohol consumption on reproductive and metabolic indicators in young men in Western Siberia] // *Urologiia.* 2017. № 4. P. 62.
 77. *Emokpae M.A., Brown S.I.* Effects of lifestyle factors on fertility: practical recommendations for modification // *Reprod. Fertil.* 2021. V. 2. № 1. P. R13.
 78. *Gunes S., Metin Mahmutoglu A., Arslan M.A., Henkel R.* Smoking-induced genetic and epigenetic alterations in infertile men // *Andrologia.* 2018. V. 50. № 9. P. e13124.
 79. *Li X.X., Zhao Y., Huang L.X. et al.* Effects of smoking and alcohol consumption on lipid profile in male adults in northwest rural China // *Public Health.* 2018. V. 157. P. 7.
 80. *Harlev A., Agarwal A., Gunes S.O. et al.* Smoking and male infertility: an evidence-based review // *World J. Men's Health.* 2015. V. 33. № 3. P. 143.
 81. *Jandíková H., Dušková M., Stárka L.* The influence of smoking and cessation on the human reproductive hormonal balance // *Physiol. Res.* 2017. V. 66. Suppl 3. P. S323.
 82. *Holmboe S.A., Priskorn L., Jensen T.K. et al.* Use of e-cigarettes associated with lower sperm counts in a cross-sectional study of young men from the general population // *Hum. Reprod.* 2020. V. 35. № 7. P. 1693.
 83. *Kovac J.R., Khanna A., Lipshultz L.I.* The effects of cigarette smoking on male fertility // *Postgrad. Med.* 2015. V. 127. № 3. P. 338.
 84. *Ricci E., Noli S., Ferrari S. et al.* Alcohol intake and semen variables: cross-sectional analysis of a prospective cohort study of men referring to an Italian Fertility Clinic // *Andrology.* 2018. V. 6. № 5. P. 690.

85. Guthauser B., Boitrelle F., Plat A. *et al.* Chronic excessive alcohol consumption and male fertility: a case report on reversible azoospermia and a literature review // *Alcohol Alcohol.* 2014. V. 49. № 1. P. 42.
86. Jensen T.K., Swan S., Jørgensen N. *et al.* Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA // *Hum. Reprod.* 2014. V. 29. № 8. P. 1801.
87. Ricci E., Beitawi S.A., Cipriani S. *et al.* Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online.* 2017. V. 34. № 1. P. 38.

Individual Lifestyle and Male Fertility

L. V. Osadchuk^{a, *}, A. V. Osadchuk^a

^a*Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics", the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russia*

^{*}*E-mail: losadch@bionet.nsc.ru*

Over the past decades, there has been a significant decline in the birth rate in many countries raising the question of the role and degree of involvement of biological factors in this process. Up to 30% of couples of reproductive age have fertility problems, and in half of the cases, the cause is the male factor. However, up to 40% of cases of male infertility are idiopathic, i.e. with unexplained causes. More and more evidence suggests that environmental factors are the causes of growing male infertility and subfertility, among which the individual lifestyle seems to be the most significant. Many researchers believe that lifestyle factors make a significant contribution to the existing negative trend of global decline in male reproductive potential. The main factors of an individual lifestyle that cause a weakening of male reproductive health are considered to be obesity, nutrition, physical inactivity, smoking, excessive alcohol intake, psychological stress, low-level radio-frequency electromagnetic fields (mobile telephones and portable computers), aging and others. Many factors of an individual lifestyle can reduce the sperm production, mobility and normal morphology, increase damage to the DNA of spermatozoa, and have a negative impact on the endocrine control of reproductive function, which can lead to male subfertility and infertility. In recent years, a significant amount of data has been accumulated that allows us to create an exhaustive and multifaceted picture of the lifestyle effects on the male reproductive function. This review focuses on the negative impact of the most common factors: obesity, diet, sedentary lifestyle, smoking and alcohol consumption on spermatogenesis and the profile of reproductive hormones in men.

Keywords: male fertility, spermatogenesis, reproductive hormones, obesity, nutritional factors, sedentary lifestyle, smoking, alcohol.