

and hepatocellular carcinoma using high-performance liquid chromatography (HPLC) / S. Kubo [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* — 2005. — Vol. 28, № 7. — P. 1137–1141.

42. Franklin, R. B. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers / R. B. Franklin, L. C. Costello // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2007. — Vol. 463. — P. 211–217.

43. Zip4 (Slc39a4) expression is activated in hepatocellular carcinomas and functions to repress apoptosis, enhance cell cycle and increase migration / B. P. Weaver [et al.] // *PLoS. One.* — 2010. — Vol. 5, № 10. — P. 131–158.

44. Congenital zinc deficiency from mutations of the SLC39A4 gene as the genetic background of acrodermatitis enteropathica / C. H. Park [et al.] // *J. Korean. Med. Sci.* — 2010. — Vol. 25, № 12. — P. 1818–1820.

45. Chronic zinc deficiency syndrome in a beer drinker with a Billroth II resection / K. Weismann [et al.] // *Int. J. Dermatol.* — 1976. — Vol. 15. — P. 757–761.

46. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy / Y. Takuma [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 32, № 9. — P. 1080–1090.

47. Dejong, C. H. Muscle ammonia and glutamine exchange during chronic liver insufficiency in the rat / C. H. Dejong, N. E. Deutz, P. B. Soeters // *J. Hepatol.* — 1994. — Vol. 21. — P. 299–307.

48. Kumari, D. Effect of dietary zinc deficiency on testes of Wistar rats: morphometric and cell quantification studies / D. Kumari, N. Nair, R. S. Bedwal // *J. Trace. Elem. Med. Biol.* — 2010. — Vol. 25, № 1. — P. 47–53.

49. Zinc status and serum testosterone levels of healthy adults / A. S. Prasad [et al.] // *J. Nutrition.* 1996. — Vol. 12, № 5. — P. 344–348.

50. Croxford, T. P. Moderate zinc deficiency reduces testicular Zip6 and Zip10 abundance and impairs spermatogenesis in mice / T. P. Croxford, N. H. McCormick, S. L. Kelleher // *J. Nutr.* — 2011. — Vol. 141, № 3. — P. 359–365.

Поступила 08.02.2013

УДК 616–003.263–092:576.311.347(092.9)

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПАТОСПЕРМИЙ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ (обзор литературы)

К. А. Кидун, Т. С. Угольник

Гомельский государственный медицинский университет

Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы о роли митохондриальной дисфункции сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия. Проанализирована связь между окислительным стрессом и митохондриальной дисфункцией сперматозоидов в развитии различных видов патоспермии.

Ключевые слова: мужское бесплодие, митохондриальная дисфункция, сперматогенез, патоспермия, активные формы кислорода, антиоксидантная система, окислительный стресс, мутации митохондриальной ДНК.

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION OF SPERMATOZOA IN THE PATHOGENESIS OF PATHOSPERM CELLS IN OXIDATIVE STRESS (literature review)

K. A. Kidun, T. S. Ugolnik

Gomel State Medical University

The authors of the article have reviewed national and foreign literature on the role of mitochondrial dysfunction of spermatozoa in the pathogenesis of male infertility and analyzed the correlation between oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the development of various pathosperm cells.

Key words: male infertility, mitochondrial dysfunction, pathosperm cells, spermatogenesis, reactive oxygen species, antioxidant system, oxidative stress, mutation of mitochondrial DNA.

Введение

Под бесплодием понимается отсутствие в течение 1 года и более беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства (ВОЗ) [1]. Частота данной патологии в мире составляет приблизительно 15 % [1, 2, 3]: в США бесплодных браков 20 % [3], в России — 17,5 %, в Республике Беларусь — около 14,5 % [4]. Несмотря на проводимое лечение, 5 % пар остаются бездетными. Примерно в 20 % случаев бесплодие обусловлено только мужским фактором, а в 30 % имеет место снижение фертильности у обоих партнеров [1, 2, 5]. Таким образом, нарушение сперматогенеза, проявляющееся отклонениями в параметрах эякулята, наблюдается у половины бездетных пар [1, 6].

В последние десятилетия отмечается снижение показателей активности сперматогенеза у мужчин в различных странах [6–9]. Количественная оценка сперматогенной функции здоровых мужчин более чем за 50-летний период показывает, что снижение показателей сперматогенеза происходит со скоростью примерно 2 % в год [6–10].

Качественные и количественные изменения параметров спермы — патоспермии выявляются у 70–88 % мужчин с диагнозом «Бесплодие» [11]. При этом в анализе эякулята можно выявить уменьшение количества сперматозоидов (олигоспермия), снижение их подвижности (астеноспермия), появление большого количества сперматозоидов с измененной формой (тератозооспермия). Достаточно часто наблюдается одновременное наличие сочетан-

ных изменений (олигоастеноспермия, олигостенотератозооспермия).

Патоспермии клинически выявляются с разной частотой при многих заболеваниях: варикоцеле — 15 %, орхиты, эпидидимиты, простатиты и другие урогенитальные инфекции — 8,0 %, общие и системные заболевания — 3 % [1, 12]. По данным разных авторов, в 25–70 % случаев мужского бесплодия причина не установлена (идиопатическое бесплодие) [1, 2]. Отсутствие изменений в эякуляте наблюдается лишь у 6–27 % мужчин с идиопатическим бесплодием [11].

В последние годы особое внимание уделяется влиянию свободнорадикального окисления на мужскую фертильность [13]. Нормальное функционирование сперматозоидов, в частности, гиперактивация и акросомальная реакция [14] требует присутствия физиологического количества активных форм кислорода (АФК), основным источником которых являются митохондрии. Развитие митохондриальной дисфункции сперматозоидов приводит к низкоэнергетическому состоянию, а также гиперпродукции АФК, вызывая окислительный стресс [15].

Митохондриальная дисфункция сперматозоидов

Митохондриальные дисфункции — это обширная группа патологических состояний, обусловленных генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий, приводящими к нарушению синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и гиперпродукции АФК [16, 17]. В большей степени страдают наиболее энергозависимые органы и ткани: нервная система (энцефалопатии, полинейропатии), мышечная система (миопатии), сердце (кардиомиопатии), почки, печень, эндокринная система [17, 18]. Исследования последних лет показывают значимость митохондриальных дисфункций сперматозоидов в развитии мужского бесплодия [18].

Выделяют 2 вида митохондриальной дисфункции: первичную, как следствие врожденного генетического дефекта, и вторичную, возникающую под действием различных факторов: гипоксии, ишемии, окислительного стресса и т. д. [16, 17, 18].

Митохондрии играют ключевую роль в обеспечении энергией двигательной активности сперматозоидов (одного из основных факторов, определяющих мужскую фертильность) [19, 20, 21]. Основными источниками АТФ являются митохондриальное окислительное фосфорилирование и анаэробный гликолиз. Известно, что в зависимости от вида млекопитающего значение того или иного пути выработки АТФ различно. Так, в человеческих сперматозоидах в отличие от сперматозоидов быков и мышей анаэробный гликолиз играет более значимую роль, чем окислительное фос-

форилирование [22]. Человеческая сперма получает большую часть АТФ за счет гликолиза, но тем не менее сперматозоиды могут оставаться подвижными в средах с низким содержанием глюкозы и за счет окислительного фосфорилирования [23, 24]. В исследованиях J. M. Nascimento было показано, что ингибирование окислительного фосфорилирования (антимицином А или ротеноном) не снижает подвижность сперматозоидов, но при этом наблюдается снижение силы движения [22]. Сила движения сперматозоидов отражает их способность к оплодотворению и определяется методом лазерной ловушки (лазерного пинцета). При этом сперматозоиды, захватываются лазерным лучом, затем его мощность постепенно снижается до момента, когда сперматозоиды способны избежать этой ловушки (мощность лазерного выхода прямо пропорциональна силе движения сперматозоидов).

Известно, что в физиологических условиях уровень АФК контролируется главным образом комплексом I дыхательной цепи. В условиях развития митохондриальной дисфункции сперматозоидов происходит увеличение степени восстановленности NAD⁺, что способствует повышению скорости образования АФК и снижению энергообеспечения клетки, а также увеличению проницаемости пор митохондриальных мембран. Таким образом, митохондриальная дыхательная дисфункция приводит к развитию различных патоспермий, и, в первую очередь, к олиго- и астеноспермии [25, 26, 27].

Митохондрии и окислительный стресс

Одним из наиболее важных патогенетических механизмов развития мужского бесплодия в настоящее время считают окислительный стресс. Его причиной является усиление продукции молекул, содержащих кислород в невосстановленной форме — АФК, превышающих уровень антиоксидантной защиты организма [13, 14, 15, 28, 29].

Антиоксидантная система сперматозоидов

Антиоксидантная система сперматозоидов представлена тремя основными группами [2, 14, 28]:

- ферментативная: супероксиддисмутаза, каталаза, ферменты метаболизма глутатиона;
- неферментативная: витамины (токоферолы, каротиноиды, аскорбиновая кислота), аминокислоты (таурин, гипотаурин), карнитин, флавоноиды и др.;
- белки-хелаторы: трансферрин, лактоферрин, церулоплазмин. Белки-хелаторы связывают металлы с переменной валентностью, способные инициировать образование АФК.

Антиоксидантная система определяет антиоксидантную емкость клеток, тканей и биологических жидкостей. Дефицит антиоксидантной емкости сперматозоидов в условиях повышен-

ной выработки АФК приводит к окислительному стрессу. Показано, что в 30–80 % случаев мужского бесплодия патоспермии обусловлены высоким уровнем АФК в семенной плазме [11, 30]. Причины повышения уровня АФК в семенной плазме могут быть экзо- или эндогенной природы.

Экзогенные причины повышения уровня АФК в семенной плазме

Существуют многочисленные экзогенные причины, приводящие к продукции АФК в семенной плазме в патологическом количестве. Они включают:

— промышленные соединения: фталат (соединение часто встречается при производстве пластмасс и косметики, вызывает повреждения ДНК сперматозоидов и снижает сперматогенез); тяжелые металлы (свинец), пестициды и некоторые пищевые консерванты (диоксид серы — E220) повышают риск окислительного стресса в яичках [5, 14, 31, 32];

— алкоголь: увеличивает образование АФК в сперме, снижая антиоксидантный потенциал семенной жидкости [33, 34]. В эксперименте на крысах с введением этанола в дозе 1,6 г/кг веса/день в течение четырех недель показано, что окислительный стресс, обусловленный повышением уровня свободных радикалов и снижением антиоксидантной активности, приводит к АФК-индуцированному апоптозу в семенниках и наблюдается, в первую очередь, в сперматоцитах и сперматогониях [35]. Таким образом, развивается атрофия семенников, клинически проявляющаяся олигоспермией;

— курение: как активное, так и пассивное приводит к снижению концентрации сперматозоидов (дозозависимо, в среднем на 22 %), их подвижности и антиоксидантной емкости [14, 31, 36];

— травмы спинного мозга: потеря нейроэндокринной регуляции половой функции и прежде всего со стороны системы «кора головного мозга – гипоталамус – гипофиз – яички» нередко ведет к олиго- или азооспермии [31, 37];

— лекарственные средства могут вызывать окислительный стресс в семенной плазме за счет увеличения активности цитохрома P450 (аспирин и парацетамол) либо в результате повышения уровня малонового диальдегида и снижения каталазы в яичках (циклофосфамид) [38];

— инфекции мочеполовой системы приводят к увеличению количества лейкоцитов в семенной плазме и повышению продукции АФК (например, при хроническом бактериальном простатите уровень АФК увеличивается, в среднем, в 8 раз) [13];

— варикоцеле: развивающиеся при данной патологии тепловой стресс, гипоксия яичка, окислительный стресс (увеличение АФК в 1,5 раза при отсутствии антиспермальных антител) могут приводить к повреждению ДНК и апоптозу сперматозоидов, вызывая олигоспермию [31, 39];

— действие ионизирующего излучения [35];

— различные виды стресса: локальный тепловой стресс в яичках, психосоциальный и т. д. [34, 40].

Эндогенные причины повышения уровня АФК в семенной плазме

— аутоиммунные реакции: антиспермальные антитела приводят к увеличению в семенной плазме провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α , IL-1b, IL-12) и активируют продукцию АФК лейкоцитами в среднем в 7,7 раза [13, 38, 41];

— старение: в эксперименте на крысах с использованием модели мужского репродуктивного старения показано, что сперма старых животных производит больше свободных радикалов, чем молодых и имеет более низкую активность ферментов антиоксидантной системы, это обуславливает увеличение АФК-опосредованного повреждения ДНК сперматозоидов [38];

— наследственные синдромы, при которых наблюдается крипторхизм: синдром Прадера — Вилли (делеция 15q12 на X-хромосоме, наследуемой от отца), синдром Нунана (аутосомно-доминантный тип наследования) и другие. Крипторхизм сопровождается тепловым и окислительным стрессом в яичках, снижением уровня супероксиддисмутазы и активности каталазы, в результате повышается уровень апоптоза сперматозоидов с развитием олиго- или азооспермии [42, 43].

В структуре мужского бесплодия достаточно большой процент составляет идиопатическое бесплодие. По сравнению со здоровыми у мужчин с данной патологией значительно выше продукция АФК семенной жидкости на фоне снижения антиоксидантного потенциала как при наличии патоспермии, так и с нормоспермией [38].

Несмотря на достаточно большое количество причин, вызывающих окислительный стресс сперматозоидов, существует 2 основных источника продукции АФК в семенной плазме.

Источники АФК в семенной плазме

Сперма млекопитающих состоит из различных типов клеток, таких как зрелые и незрелые сперматозоиды, на различных стадиях сперматогенеза, лейкоцитов и эпителиальных клеток. Из них лейкоциты и незрелые сперматозоиды являются основными источниками АФК.

Лейкоциты являются преобладающим источником АФК в сперме и производят в 1000 раз больше АФК, чем сперматозоиды. Кроме того, уровни АФК прямо коррелируют со степенью контаминации спермы лейкоцитами [13, 15, 31, 32].

Незрелые сперматозоиды. Во время сперматогенеза почти вся цитоплазма сперматиды элиминируется. Сперматозоиды с избытком цитоплазмы считаются незрелыми и функционально дефектными. Сохранившаяся цитоплазма активирует NADPH-систему, которая через каскад реакций инициирует образование АФК [32, 44].

В целом существуют 2 системы, с помощью которых сперматозоиды производят АФК:

1) NADPH-оксидазы плазматической мембраны;

2) митохондриальные NADH-зависимые оксидоредуктазы.

Система «митохондриальные NADH-зависимые оксидоредуктазы» является основным источником АФК у пациентов с мужским бесплодием [14, 15, 32, 44, 45].

Клетки сперматогенеза наиболее чувствительны к окислительному стрессу, и снижение активности антиоксидантной системы семенной жидкости на фоне повышения продукции АФК может приводить к повреждению различных структур, включая ДНК, мембраны и различные внутриклеточные белки. Наиболее чувствительным к действию АФК является митохондриальный геном в связи с его непосредственным расположением внутри основного источника продукции АФК — митохондрий.

Окислительный стресс и мутации митохондриальной ДНК (мтДНК) в развитии митохондриальной дисфункции сперматозоидов

МтДНК человека представляет собой кольцевую двухцепочечную молекулу, состоящую из 16569 пар нуклеотидов, которые кодируют 37 генов: 22 гена транспортных РНК, 2 гена рибосомальных РНК и 13 субъединиц комплексов дыхательной цепи: субъединицы NADH дегидрогеназного комплекса I (ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5 и ND6), комплекса III (цитохром b), цитохром-с-оксидазного комплекса IV (CO1, CO2 и CO3) и АТФ-азного комплекса V (АТФ-аза 6 и 8) [19, 20, 21]. Ядерным геномом кодируются остальные субъединицы, а также протеины, которые участвуют в формировании и регуляции работы митохондрий. В идеальных условиях все митохондрии в клетке имеют одинаковую копию ДНК — гомоплазмью. Однако митохондриальный геном отличается выраженной нестабильностью и мутабельностью, что в первую очередь связано с повышенным количеством АФК, образующихся в процессе дыхания. С возрастом происходит накопление мутантных ДНК. Вследствие параллельного существования мутантной и нормальной мтДНК возникает гетероплазмия.

Отличительной особенностью мтДНК является почти полное отсутствие интронных последовательностей во всех генах, она быстро реплицируется без эффективного проверочного считывания и механизмов репарации, а высокое содержание оксидантов в ее окружении приводит к мутациям в мтДНК с частотой в 10–20 раз большей, чем в ядерной ДНК [26, 47].

В настоящее время описано более 100 различных точечных мутаций мтДНК сперматозоидов. Наиболее широко распространена в

популяции делеция мтДНК сперматозоидов человека — del4977-bp, которая не встречается у здоровых фертильных мужчин [21, 48, 49]. В сперме пациентов с патоспермией, в том числе с астеноспермией и олигоспермией часто обнаруживается делеция 7436-bp и 260-bp дублирование в D-петли мтДНК. Мутации мтДНК обычно происходят в процессе сперматогенеза. Трехнитчатая мтДНК, формирующаяся при репликации как промежуточное звено очень восприимчива к крупным делециям в результате «проскальзывания» при ошибочном спаривании. На данном этапе репликации митохондриальный геном наиболее подвержен действию АФК [45, 48].

Накопление в сперматозоидах большого количества как точечных мутаций, так и делеций фрагментов мтДНК может приводить к нарушению структуры митохондрий и индуцировать митохондриальную дыхательную дисфункцию с развитием патоспермий [45]. Любой дефект митохондриальной дыхательной активности влияет на сперматогенез, особенно на стадии пахитены в мейозе. Митохондриальная дисфункция приводит к снижению энергопродукции и вызывает мейотический арест во время сперматогенеза. Одним из механизмов, нарушающих мейотическое деление половых клеток, является нарушение формирования синаптонемного комплекса в зиготене (ранней пахитене профазы I мейоза) [47, 49]. Формируются асинаптические и гетеросинаптические комплексы между негомологичными хромосомами, в том числе и с вовлечением половых хромосом. Это способствует экспрессии определенных генов [49], транскрипция которых на стадии пахитены нарушает мейотический цикл, и может приводить к частичному блоку сперматогенеза [47].

Сперматоциты в условиях дисфункции дыхательной цепи не могут завершить мейоз и удаляются путем апоптоза. Сперматоциты, имеющие меньшее количество мутантной мтДНК, заканчивают мейоз и превращаются в гаплоидные сперматиды. Они могут обнаруживаться в сперме, но большинство из них имеют аномалию шейки, ядра и низкую двигательную активность. Последние исследования показали, что сперматозоиды с нарушениями моторики имеют большее число копий мтДНК на клетку по сравнению с прогрессивно подвижными сперматозоидами. Увеличение числа копий мтДНК возникает вследствие того, что мтДНК с делециями реплицируются быстрее, чем нормальная мтДНК [45].

Заключение

Митохондриальная дисфункция сперматозоидов сопровождается увеличением продукции АФК в количествах, превышающих антиоксидантную емкость клеток, вызывая окислительный стресс. В результате образования сперматозоидов с митохондриальной дисфункцией и дефектами дыхательной цепи развивается астеноспермия [18, 27].

Окислительный стресс на ранних стадиях сперматогенеза вызывает мейотический арест и усиление апоптоза, что лабораторно выявляется как олигоспермия [48]. В свою очередь АФК вызывают мутации ДНК и повреждение клеточных структур с развитием тератозооспермии. Таким образом, окислительный стресс, обусловленный митохондриальной дисфункцией сперматозоидов, негативно отражается на мужской фертильности и может приводить к развитию различных патоспермий [45].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Guidelines on male infertility / A. Jungwirth [et al.]. — Arnhem (The Netherlands): European Association of Urology. — 2012. — 64 p.
- Гамидов, С. И. Мужское бесплодие: современное состояние проблемы / С. И. Гамидов, В. В. Иремашвили, Р. А. Тхагапсоева // Фарматека. — 2009. — № 9. — С. 12–17.
- Сухарева, И. А. Факторы мужского и женского бесплодия в бездетном браке / И. А. Сухарева, А. В. Фаритова // Таврический медицинский вестник. — 2011. — Т. 14, № 1 (53). — С. 154–158.
- Юшко, Е. И. Мужская infertility в бесплодных браках / Е. И. Юшко, А. В. Бондарев, А. В. Строцкий // Репродуктивное здоровье. — 2011. — № 4. — С. 108–114.
- Analysis of DNA damage and oxidative stress in human spermatozoa and some biochemical changes in seminal plasma and their correlation with semen quality of infertile men / T. Ghassan [et al.] // The Iraqi Postgraduate Medical Journal. — 2011. — Vol. 10, № 1. — P. 81–88.
- WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple / WorldHealthOrganization. — Cambridge.: Cambridge University Press. — 2000. — 134 p.
- Decreasing quality of semen / J. Carlsen [et al.] // BMJ. — 1993. — № 306. — P. 46–51.
- Merzenich, H. Decreasing sperm quality: a global problem? / H. Merzenich, H. Zeeb, M. Blettner // BMC Public Health. — 2010. — Vol. 10, № 24. — P. 1471–2458.
- Fisch, H. Declining worldwide sperm counts: disproving a myth / H. Fisch // Urol Clin North Am. — 2008. — № 35. — P. 137–146.
- Никитин, А. И. Факторы среды и репродуктивная система человека / А. И. Никитин // Морфология. — 1998. — № 6. — С. 7–16.
- Hamada, A. The role of contemporary andrology in unraveling the mystery of unexplained male infertility / A. Hamada, S. C. Esteves, A. Agarwal // Open Reprod Sci J. — 2011. — Vol. 3. — P. 27–41.
- European Association of Urology guidelines on male infertility: the 2012 update / A. Jungwirth [et al.] // European Urology. — 2012. — № 62. — P. 324–332.
- Причины окислительного стресса сперматозоидов / В. А. Божедомов [и др.] // Проблемы репродукции. — 2008. — № 6. — С. 67–73.
- Agarwal, A. Oxidative stress and antioxidants in male infertility: a difficult balance / A. Agarwal, S. A. Prabhakaran, // Iranian Journal of Reproductive Medicine. — 2005. — Vol. 3, № 1. — P. 1–8.
- Relative impact of oxidative stress on the functional competence and genomic integrity of human spermatozoa / R. J. Aitken [et al.] // Biol Reprod. — 1998. — № 59. — P. 1037–1046.
- Лукьянова, Л. Д. Фармакология митохондриальных дисфункций / Л. Д. Лукьянова // Consilium Medicum. — 2007. — Т. 9, № 8. — С. 102–107.
- Клинический полиморфизм митохондриальной дисфункции у детей / О. В. Глоба [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2008. — № 4. — С. 52–53.
- Correlation of sperm motility with mitochondrial enzymatic activities / E. Ruiz-Pesini [et al.] // Clinical Chemistry. — 1998. — Vol. 44, № 8. — P. 1616–1620.
- Berdanier, C. D. Mitochondria in Health and Disease / C. D. Berdanier. — Boca Raton.: Taylor & Francis Group. — 2005. — 640 p.
- Scatena, R. Advances in Mitochondrial Medicine / R. Scatena, P. Bottoni, B. Giardina. — New York.: Springer. — 2012. — 461 p.
- Kumar, D. P. Mitochondrial DNA mutations and male infertility / D. P. Kumar, N. Sangeetha // Indian J Hum Genet. — 2009. — Vol. 15, № 3. — P. 93–97.
- Comparison of glycolysis and oxidative phosphorylation as energy sources for mammalian sperm motility, using the combination of fluorescence imaging, laser tweezers, and real-time automated tracking and trapping / J. M. Nascimento [et al.] // J Cell Physiol. — 2008. — Vol. 217, № 3. — P. 745–751.
- Williams, A. C. The role of glucose in supporting motility and capacitation in human spermatozoa / A. C. Williams, W. C. L. Ford // Journal of Andrology. — 2001. — Vol. 22, № 4. — P. 680–695.
- Ford, W. C. L. Glycolysis and sperm motility: does a spoonful of sugar help the flagellum go round? / W. C. L. Ford // Hum. Reprod. Update. — 2006. — Vol. 12, № 3. — P. 269–274.
- Xiao Sun. Mitochondria: transportation, distribution and function during spermiogenesis / Xiao Sun, Wan-Xi Yang // Adv Biosci Biotechnol. — 2010. — № 1. — P. 97–109.
- Mitochondrial functionality in reproduction: from gonads and gametes to embryos and embryonic stem cells / J. R. Santos [et al.] // Hum. Reprod. Update. — 2009. — Vol. 15, № 5. — P. 553–572.
- Altered ultrastructure of mitochondrial membranes is strongly associated with unexplained asthenozoospermia / F. Pelliccione [et al.] // Fertility and Sterility. — 2011. — Vol. 95, № 2. — P. 641–646.
- Antioxidant level in the seminal plasma of human subjects with different fertility potential / S. A. Shete [et al.] // RJPBCS. — 2012. — Vol. 3, № 2. — P. 653–659.
- Makker, K. Oxidative stress & male infertility / K. Makker, A. Agarwal, R. Sharma // Indian J. Med. Res. — 2009. — Vol. 129, № 4. — P. 357–367.
- Agarwal, A. Oxidative stress and antioxidants in male infertility: a difficult balance / A. Agarwal, S. A. Prabhakaran, // Iranian Journal of Reproductive Medicine. — 2005. — Vol. 3, № 1. — P. 1–8.
- Free radicals: Their beneficial and detrimental effects on sperm function / S. Kothari [et al.] // Indian Journal of Experimental Biology. — 2010. — Vol. 48. — P. 425–435.
- Reactive oxygen species in human semen in relation to leukocyte contamination / I. Obama [et al.] // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. — 2009. — Vol. 153, № 1. — P. 53–58.
- Emanuele, M.A. Alcohol's Effects on Male Reproduction / M.A. Emanuele, N.V. Emanuele // Alcohol Health Res World. — 1998. — № 3, Vol. 22. — P. 295–301.
- Kefer, J. C. Role of antioxidants in the treatment of male infertility / J. C. Kefer, A. Agarwal, E. Sabanegh // International Journal of Urology. — 2009. — Vol. 16. — P. 449–457.
- Role of oxidative stress in ethanol induced germ cell apoptosis — an experimental study in rats / M. Maneesh [et al.] // Indian J Clin Biochem. — 2005. — Vol. 20, № 2. — P. 62–67.
- Smoking and infertility: a committee opinion / S. Pfeifer [et al.] // Fertility and Sterility. — 2012. — Vol. 98, № 6. — P. 1400–1406.
- Brackett, N. L. Male fertility following spinal cord injury: facts and fiction / N. L. Brackett, M. S. Nash, C. M. Lynne // Physical Therapy. — 1996. — Vol. 76, № 11. — P. 1221–1231.
- Tremellen, K. Oxidative stress and male infertility — a clinical perspective / K. Tremellen // Hum. Reprod. Update. — 2008. — Vol. 14, № 3. — P. 243–258.
- Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress / R. Smith [et al.] // Hum. Reprod. — 2006. — Vol. 21, № 4. — P. 986–993.
- Semen quality in fertile men in relation to psychosocial stress / A. L. Gollenberg [et al.] // Fertility and Sterility. — 2010. — Vol. 93, № 4. — P. 1104–1111.
- Айзикович, Б. И. Цитокиновый профиль семенной плазмы человека / Б. И. Айзикович, А. А. Останин, Е. Р. Черных // Проблемы репродукции. — 2006. — № 6. — С. 65–74.
- Yan Cheng C. Molecular Mechanisms in Spermatogenesis / C. Yan Cheng. — New York.: Landes Bioscience and Springer Science+Business Media. — 2008. — 274 p.
- Extent of sperm DNA damage in spermatozoa from men examined for infertility. Relationship with oxidative stress / R. Smith [et al.] // Rev Med Chil, 2007. — Vol. 135, № 3. — P. 279–286.
- Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of mitochondrial DNA (mtDNA) mutations in male infertility / S. Venkatesh [et al.] // Indian J Med Res. — 2009. — Vol. 129. — P. 127–137.
- Mitochondrial DNA mutations in etiopathogenesis of male infertility / M. B. Shamsi [et al.] // Indian Journal Of Urology. — 2008. — Vol. 24, № 2. — P. 150–154.
- Mitochondrial disease and reduced sperm motility / T. Folger [et al.] // Hum. Reprod. — 1993. — Vol. 8, № 11. — P. 1863–1868.
- Курило, Л. Ф. Роль структурных хромосомных аномалий в развитии патозооспермии у мужчин с бесплодием / Л. Ф. Курило, Е. М. Гришина // Андрология и генитальная хирургия. — 2006. — № 4. — С. 36–40.
- Shu-Huei Kao. Mitochondrial deoxyribonucleic acid 4977-bp deletion is associated with diminished fertility and motility of human sperm / Shu-Huei Kao, Hsiang-Tai Chao, Yau-Huei Wei // Biology of reproduction. — 1995. — № 52. — P. 729–736.
- DNMT3L Is a Regulator of X Chromosome Compaction and Post-Meiotic Gene Transcription / N. M. Zamudio [et al.] // PLoS ONE. — 2011. — Vol. 6, № 3. — P. 1–12.