Докозагексаеновая кислота в лечении мужского бесплодия

И.В. Виноградов, А.Р. Живулько, Л.М. Виноградова, С.В. Королев

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Игорь Владимирович Виноградов ivvinogradov@mail.ru

Обзор литературы посвящен анализу современных сведений о применении докозагексаеновой кислоты при лечении мужского бесплодия. Дано краткое описание современных представлений о возможных причинах мужского бесплодия — нарушении функции клеточной мембраны и повреждении генетического материала сперматозоидов. Подробно изложены данные о противовоспалительных свойствах омега-3-полиненасыщенных жирных кислот. Обсуждаются вопросы биодоступности докозагексаеновой кислоты и выбора содержащих ее препаратов для терапии мужского бесплодия. Повышение содержания полиненасыщенных жирных кислот, в частности докозагексаеновой кислоты, в мембране сперматозоидов было ассоциировано с более высокими показателями качества эякулята. Терапия с применением этих веществ приводила к улучшению стандартных показателей спермограммы и снижению доли сперматозоидов с фрагментированной ДНК.

Ключевые слова: омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, докозагексаеновая кислота, мужское бесплодие, фрагментация ДНК сперматозоидов

Для цитирования: Виноградов И.В., Живулько А.Р., Виноградова Л.М., Королев С.В. Докозагексаеновая кислота в лечении мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(4):21–7.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-4-21-27

Docosahexaenoic acid in the treatment of male infertility

I.V. Vinogradov, A.R. Zhivulko, L.M. Vinogradova, S.V. Korolev

RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Literature review is devoted to the analysis of modern data on the use of docosahexaenoic acid in the treatment of male infertility. A brief description of modern ideas about the possible causes of male infertility (a disturbance of function of the cell membrane and genetic damage of sperm) was conducted. The data on the anti-inflammatory properties of omega-3 polyunsaturated fatty acids are described in detail. The bioavailability of docosahexaenoic acid and the choice of drugs containing it for the treatment of male infertility are discussed. Increasing the content of polyunsaturated fatty acids, in particular docosahexaenoic acid, in the sperm membrane was associated with higher ejaculate quality. Therapy with the use of these substances led to the improvement of standard indicators of semen and a decrease in the proportion of sperm with fragmented DNA.

Key words: omega-3 polyunsaturated fatty acids, docosahexaenoic acid, male infertility, sperm DNA fragmentation

For citation: Vinogradov I.V., Zhivulko A.R., Vinogradova L.M., Korolev S.V. Docosahexaenoic acid in the treatment of male infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018;19(4):21–7.

Введение

Мужское бесплодие — актуальная медицинская проблема. У 20 % всех бесплодных пар выявляют исключительно мужской фактор [1].

Причина мужского бесплодия во многих случаях остается неизвестной в связи с недостаточным пониманием механизмов, участвующих в развитии этого заболевания [2].

В последние годы активно изучается роль липидного состава мембран сперматозоидов в физиологических процессах оплодотворения [3].

Липиды — структурный компонент клеточных мембран, играющий важную роль в функционировании

клеточных систем [4]. Жирные кислоты представляют собой энергетический субстрат для сперматозоидов [5]. Они выполняют структурную, сигнальную, транспортную и регуляторную функцию в клетках [6].

Основными липидами клеток млекопитающих являются фосфолипиды, стеролы и триглицериды. Эти вещества поступают в организм при употреблении в пищу богатых ими продуктов, таких как рыба и растительные масла [4].

Большое значение придается содержанию полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в мембране сперматозоидов, так как именно они необходимы для обеспечения подвижности, жизнеспособности сперматозоида

и процесса слияния сперматозоида с мембраной яйцеклетки [7]. ПНЖК также обладают антиоксидантными свойствами [8]. У млекопитающих липидный состав клеточных мембран характеризуется высоким содержанием омега-3-ПНЖК [9].

В большинстве исследований, посвященных изучению влияния ПНЖК на параметры эякулята и фертильность (как с участием людей, так и на животных моделях), сообщается о положительных изменениях в липидном составе мембран сперматозоидов, а также улучшении показателей спермограммы при добавлении в пищу ПНЖК [10–17]. Наиболее выраженный эффект наблюдался при терапии докозагексаеновой кислотой (ДГК) [12–14]. В обзорных статьях указано, что употребление ПНЖК ассоциировано с более высокими показателями качества эякулята [18, 19].

Влияние докозагексаеновой кислоты на параметры эякулята

В составе мембран сперматозоидов ДГК — наиболее распространенная ПНЖК [3]. Эта незаменимая длинноцепочечная омега-3-ПНЖК в больших количествах содержится в клетках млекопитающих [8].

Уровень ДГК в клетках в значительной степени зависит от уровня ее потребления с пищей [19]. Минимальный рекомендуемый уровень потребления ДГК — 250–500 мг/сут [3], однако средний уровень суточного потребления ДГК у большинства людей значительно ниже [20].

ДГК составляет до 30 % от липидного состава мембраны [8]. Насыщение мембраны сперматозоида ДГК происходит в процессе созревания сперматозоида в придатке яичка [19]. Наиболее высокое содержание ДГК наблюдается в головке сперматозоидов, где содержится ядро и генетический материал, а также акросомальные ферменты, позволяющие сперматозоиду проникнуть через мембрану яйцеклетки [3, 21]. Показано, что плотность ДГК в хвосте сперматозоида напрямую связана с подвижностью и гибкостью этих клеток [22].

Содержание ПНЖК, особенно ДГК, в эякуляте и сперматозоидах ассоциировано с качеством эякулята и фертильностью [5]. J. Andersen и соавт. выявили корреляцию содержания ДГК с концентрацией, жизнеспособностью сперматозоидов, долей прогрессивно подвижных форм и долей сперматозоидов с нормальной морфологией [7].

В ряде исследований низкое содержание ДГК в сперматозоидах было ассоциировано с субфертильностью и бесплодием [23].

В некоторых исследованиях на животных моделях была выявлена взаимосвязь повышения ДГК в эякуляте с увеличением концентрации сперматозоидов, их подвижности, жизнеспособности и доли сперматозоидов с нормальной морфологией [24].

Установлено, что терапия ДГК приводила к повышению текучести и гибкости мембран сперматозоидов [25], качеств, необходимых для обеспечения капацитации и акросомальной реакции [26].

Таким образом, применение ДГК в составе терапии мужского бесплодия может улучшить функциональные параметры сперматозоидов посредством улучшения липидного состава их мембран [3].

Обнадеживающие результаты были получены и в нескольких клинических исследованиях [15, 27, 28].

Ф.Н. Comhaire и соавт. сообщили об увеличении концентрации сперматозоидов при лечении 27 бесплодных пациентов с применением ДГК, гамма-линоленовой и арахидоновой кислот (в соответствующих дозировках 1,0; 0,25; 0,1 г) в сочетании с N-ацетилцистеином, витаминами А и Е. Однако авторы не выявили увеличения подвижности сперматозоидов и доли сперматозоидов с нормальной морфологией [27].

M.R. Safarinejad пришел к выводу, что употребление рыбьего жира может способствовать улучшению качества эякулята у пациентов с идиопатической олигоастенотератозооспермией. В исследовании участвовали 266 пациентов, которые принимали рыбий жир, содержащий ДГК в дозировке 1,86 г/сут, или плацебо в течение 32 нед. Значительное увеличение концентрации сперматозоидов наблюдалось в группе пациентов, принимавших рыбий жир, по сравнению с группой плацебо [14].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании J.C. Martínez-Soto и соавт. оценили эффективность монотерапии препаратом Бруди Плюс, содержащим ДГК, у пациентов с мужским бесплодием и повышенным уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. В исследовании участвовало 74 человека, 32 из которых составили группу плацебо. Пациенты основной группы получали в сутки по 3 капсулы содержащего ДГК препарата по 500 мг (суточная доза 1500 мг), а пациенты группы плацебо — 3 капсулы, содержащие подсолнечное масло (1500 мг), в течение 10 нед [28].

Терапия ДГК значительно снижала долю сперматозоидов с фрагментированной ДНК, однако не было обнаружено улучшения концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов, а также изменения липидного состава их мембраны [28].

Особый интерес представляет изучение эффективности ДГК у бесплодных мужчин с повышенным уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов на фоне хронического воспаления органов репродуктивной системы, так как, по последним данным, ДГК может обладать противовоспалительными свойствами [7, 9, 20, 29–33].

Противовоспалительные свойства докозагексаеновой кислоты

ДГК может воздействовать на воспалительный процесс, встраиваясь в мембраны лейкоцитов и изменяя

таким образом их липидный состав, что приводит к изменению свойств мембран и функций лейкоцитов [20].

У людей фосфолипиды клеток крови, вовлеченных в воспалительный процесс, содержат от 15 до 20 % арахидоновой кислоты, 0,5–1,0 % эйкозапентаеновой кислоты и 2–3 % ДГК. Употребление ПНЖК в составе рыбьего жира увеличивает содержание ДГК в фосфолипидах [20, 34]. Встраивание ДГК в мембраны происходит дозозависимо. При этом вытесняется арахидоновая кислота [33]. Арахидоновая кислота, входящая в мембрану лейкоцитов, является субстратом для синтеза эйкозаноидов: простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов. Синтез эйкозаноидов регулируется через провоспалительные стимулы, такие как активация фосфолипазы A2, которая высвобождает арахидоновую кислоту из мембраны. Потребление ДГК в больших количествах приводит к увеличению ее содержания в мембране лейкоцитов [29], что, в свою очередь, приводит к уменьшению содержания в мембране арахидоновой кислоты и таким образом снижает концентрацию субстрата для синтеза эйкозаноидов [20, 35].

Помимо вытеснения арахидоновой кислоты из мембраны лейкоцитов, существует еще несколько механизмов, посредством которых ДГК оказывает свое противовоспалительное действие [33].

Во-первых, ДГК может влиять на продукцию провоспалительных цитокинов [20]. Некоторые исследования показали, что омега-3-ПНЖК, в том числе и ДГК, способны стимулировать выработку интерлейкина 10 [36], ингибировать продукцию молекул клеточной адгезии VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) и ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) на мембране моноцитов [20]. В исследованиях на крысах потребление ПНЖК приводило к ингибированию экспрессии молекул адгезии на мембранах макрофагов и лимфоцитов [20, 37]. Снижение уровня экспрессии молекул адгезии на поверхности лейкоцитов вызывает уменьшение интенсивности адгезии лейкоцитов к поверхности эндотелиальных клеток и миграции лейкоцитов в очаг воспаления [33].

Во-вторых, противовоспалительный эффект омега-3-ПНЖК связан с изменением экспрессии генов, которые кодируют белки адгезии и цитокины, в клетках, участвующих в воспалительном процессе [20]. Ядерный фактор каппа В (nuclear factor kappa B) — один из основных факторов транскрипции, регулирующих экспрессию генов, которые кодируют белки, участвующие в воспалении, включая многие цитокины, молекулы адгезии и циклооксигеназу 2. В своем неактивном состоянии ядерный фактор каппа В существует как тример в цитозоле, 1 субъединица которого является ингибитором. Ядерный фактор каппа В активируется посредством сигнального каскада экстрацеллюлярных воспалительных стимулов, включая связывание липополисахаридов с toll-подобными рецепторами. Этот каскад включает фосфорилирование ингибирующей

субъединицы каппа В, которая в дальнейшем отсоединяется от тримера и распадается. Это позволяет оставшемуся каппа В димеру переместиться в ядро, где он связывается элементами регуляции экспрессии генов протеинов, участвующих в воспалении [33, 38].

Как уже было сказано, ДГК ингибирует экспрессию молекул адгезии и продукцию провоспалительных цитокинов и метаболитов циклооксигеназы 2. Этот эффект может быть объяснен влиянием омега-3-ПНЖК на ядерный фактор каппа В. ДГК замедляет индуцированную липополисахаридами активацию ядерного фактора каппа В в макрофагах [39]. Ген первичного ответа миелоидной дифференциации 88 кодирует белок, который используется toll-подобным рецептором 4 для активации ядерного фактора каппа В на ранних этапах сигнального каскада [20].

Влияние ДГК на ядерный фактор каппа В может реализовываться через рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR), типа γ [20].

PPAR- γ — это фактор транскрипции, который действует как противовоспалительный агент посредством влияния на транспорт ядерного фактора каппа В в ядро. Активация PPAR- γ ДГК в дендритных клетках была ассоциирована с ингибированием действия ядерного фактора каппа В и уменьшением продукции фактора некроза опухоли α и интерлейкина 6 после индукции липополисахаридами [40].

Значительным достижением в области изучения роли ПНЖК в воспалительном процессе было открытие так называемых резолвинов — липидных медиаторов, синтезируемых из ДГК. Эти медиаторы включают резолвины, протектины и марезины, продуцируемые из ДГК [41].

Противовоспалительный эффект резолвинов, протектинов и марезинов был выявлен в исследованиях на животных [42]. Установлено, что резолвин E1, D1 и протектин D1 ингибируют трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов, таким образом препятствуя инфильтрации тканей нейтрофилами в очаге воспаления [20, 41]. Резолвин D1 ингибировал продукцию интерлейкина 1 [43]. Резолвины снижали интенсивность воспалительного процесса у экспериментальных животных с артритом [44], колитом [45] и астмой [46]. По всей видимости, потребление ДГК приводит к дозозависимому увеличению продукции резолвинов. В исследовании с участием людей было выявлено повышение уровня резолвинов в крови при употреблении больших количеств ПНЖК [47].

Существующие данные позволяют говорить о модулирующем действии ПНЖК на фагоцитоз. Увеличение содержания ненасыщенных жирных кислот в мембране макрофага способствует повышению ее текучести. Поскольку фагоцитоз — это процесс, в котором мембраны принимают активное участие, увеличение их текучести может влиять на интенсивность

этого процесса. Изменение основных физико-химических свойств мембраны (текучести, эластичности, проницаемости) сказывается на способности макрофага образовывать псевдоподии, захватывать и поглощать патогенные микроорганизмы. Таким образом, повышение текучести и эластичности мембраны способно улучшить фагоцитоз [32]. Опубликованные данные говорят о взаимосвязи фагоцитарной активности макрофагов и липидного состава: повышение уровня ПНЖК коррелировало с усилением фагоцитарной активности [48]. Следовательно, ДГК может модулировать воспалительный процесс путем изменения фагоцитарной активности лейкоцитов.

Применение ПНЖК, в частности ДГК, оценивалось в качестве монотерапии и в составе комплексного лечения хронических и острых воспалительных заболеваний [49–54]. А. Belluzzi и соавт. оценили эффективность терапии ПНЖК у пациентов с болезнью Крона в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании. В течение 1 года пациенты принимали капсулы, содержавшие 2,7 г ПНЖК. Частота рецидивов заболевания у них была значительно ниже, чем в группе плацебо [49]. В. F. Leeb и соавт. сообщают об успешном применении эмульсии ПНЖК у пациентов с ревматоидным артритом. Парентеральное введение эмульсии приводило к снижению интенсивности воспалительного процесса и улучшению состояния пациентов [50]. В крупном метаанализе 17 рандомизированных исследований, оценивавших эффективность приема ДГК пациентами с ревматоидным артритом, выявлено уменьшение выраженности отека, боли и снижение частоты использования НПВС [51]. Q. H. Хи и соавт. использовали эмульсию ПНЖК в комплексе со стандартной терапией острого панкреатита. Результаты лечения были значительно лучше у пациентов, принимавших ПНЖК, по сравнению с контрольной группой, в которой применялась лишь стандартная терапия [52]. Эффективность ПНЖК оценивалась и в офтальмологической практике: установлено снижение интенсивности воспалительного процесса у пациентов с кератоконъюнктивитом [53]. Терапия ДГК (2 000 мг/сут) и низкими дозами аспирина (81 мг/сут) у пациентов с периодонтитом и гингивитом в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании приводила к более выраженному уменьшению интенсивности воспаления, чем у пациентов, принимавших только аспирин [54].

Таким образом, ДГК может оказывать противовоспалительное действие посредством многих механизмов. Противовоспалительное действие ПНЖК является системным, что позволяет предположить наличие терапевтического эффекта от перорального их приема, в том числе и у пациентов с воспалением добавочных половых желез. Основной патогенетический механизм

снижения фертильности при воспалении добавочных половых желез — оксидативный стресс, который является следствием увеличения концентрации лейкоцитов в семенной жидкости и повышенной продукции ими активных форм кислорода [55]. Обладая антиоксидантными свойствами, ДГК может инактивировать активные формы кислорода, таким образом защищая сперматозоиды от окислительного повреждения. Снижая интенсивность воспалительного процесса, ДГК может способствовать снижению концентрации лейкоцитов в эякуляте и продукции ими активных форм кислорода.

Однако на сегодняшний день не опубликовано ни одного исследования эффективности применения ДГК у пациентов с хроническими или острыми воспалительными заболеваниями органов репродуктивной системы.

Заключение

Мужское бесплодие — многофакторное заболевание. Одной из причин его развития может быть повреждение клеточных мембран сперматозоидов и их генетического материала. Свойства фосфолипидных мембран сперматозоидов во много зависят от содержания в них ПНЖК. Насыщение мембран сперматозоидов ДГК способствует нормализации их функции и улучшению параметров спермограммы, снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов. Насыщение мембран лейкоцитов этими веществами приводит к вытеснению из нее арахидоновой кислоты, основного субстрата для синтеза таких противовоспалительных факторов, как простагландины, лейкотриены и тромбоксаны. Противовоспалительные свойства ДГК также могут быть обусловлены влиянием на молекулы клеточной адгезии, модулированием фагоцитоза, подавлением синтеза провоспалительных цитокинов и увеличением продукции таких противовоспалительных факторов, как резолвины, протектины и марезины.

Таким образом, ДГК обладает рядом свойств, которые делают ее перспективным веществом для лечения мужского бесплодия, в том числе и у пациентов с воспалительными заболеваниями добавочных половых желез. Очень важно отметить высокую значимость биодоступности препаратов ДГК. Сегодня в России широко применяется Бруди Плюс — препарат ДГК компании «Бруди Технолоджи» (Испания), который был разработан с целью применения в комплексной терапии нарушений мужской репродуктивной функции. Однако эффективность терапии ДГК у бесплодных мужчин пока изучена в единичных исследованиях, причем ни в одном из них не оценивалось применение ДГК на фоне воспалительных заболеваний добавочных половых желез. Для оценки эффективности применения ДГК в указанных случаях необходимы исследования с участием большого числа пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Greenhall E., Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril* 1990;54(6):978–83. PMID: 2245856.
- Krausz C., Escamilla A.R., Chianese C. Genetics of male infertility: from research to clinic. *Reproduction* 2015;150(5):159–74. DOI: 10.1530/REP-15-0261. PMID: 26447148.
- Esmaili V., Shahverdi A.H., Moghadasian M.H., Alizadeh A.R. Dietary fatty acids affect semen quality: a review. *Andrology* 2015;3(3):450–61. DOI: 10.1111/andr.12024. PMID: 25951427.
- Sanhueza Catalán J., Durán Agüero S., Torres García J. [The fatty acids and relationship with health (In Spanish)]. *Nutr Hosp* 2015;32(3):1362–75. DOI: 10.3305/nh.2015.32.3.9276. PMID: 26319861.
- Zerbinati C., Caponecchia L., Rago R. et al. Fatty acids profiling reveals potential candidate markers of semen quality. *Andrology* 2016;4(6):1094–101. DOI: 10.1111/andr.12236. PMID: 27673576.
- Rodríguez-Cruz M., Serna D.S. Nutrigenomics of ω -3 fatty acids: Regulators of the master transcription factors. *Nutrition* 2017;41:90–6. DOI: 10.1016/j.nut.2017.04.012. PMID: 28760435.
- Andersen J., Rønning P., Herning H. et al. Fatty acid composition of spermatozoa is associated with BMI and with semen quality. *Andrology* 2016;4(5):857–65. DOI: 10.1111/andr.12227. PMID: 27371336.
- Hashimoto M., Hossain S., Mamun A. et al. Docosahexaenoic acid: one molecule diverse functions. *Crit Rev Biotechnol* 2017;37(5):579–97. DOI: 10.1080/07388551.2016.1207153. PMID: 27426008.
- Rato L., Alves M.G., Cavaco J.E. et al. High-energy diets: a threat for male fertility? *Obes Rev* 2014;15(12):996–1007. DOI: 10.1111/obr.12226. PMID: 25346452.
- Mitre R., Cheminade C., Allaume P. et al. Oral intake of shark liver oil modifies lipid composition and improves motility and velocity of boar sperm. *Theriogenology* 2004;62(8):1557–66. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2004.02.004. PMID: 15451263.
- Castellano C.-A., Audet I., Bailey J. et al. Effect of dietary n-3 fatty acids (fish oils) on boar reproduction and semen quality. *J Anim Sci* 2010;88(7):2346–55. DOI: 10.2527/jas.2009-2779. PMID: 20348371.
- Gholami H., Chamani M., Towhidi A., Fazeli M.H. Effect of feeding a docosahexaenoic acid-enriched nutraceutical on the quality of fresh and frozen-thawed semen in Holstein bulls. *Theriogenology* 2010;74(9):1548–58. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2010.06.025. PMID: 20708237.
- Roqueta-Rivera M., Abbott T.L., Sivaguru M. et al. Deficiency in the omega-3 fatty acid pathway results in failure of acrosome biogenesis in mice. *Biol Reprod* 2011;85(4):721–32. DOI: 10.1095/biolreprod.110.089524. PMID: 21653892.
- Safarinejad M.R. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Andrologia* 2011;43(1):38–47. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2009.01013.x. PMID: 21219381.
- Moallem U., Neta N., Zeron Y. et al. Dietary α -linolenic acid from flaxseed oil or eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids from fish oil differentially alter fatty acid composition and characteristics of fresh and frozen-thawed bull semen. *Theriogenology* 2015;83(7):1110–20. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2014.12.008. PMID: 25617988.
- Filipcikova R., Oborna I., Brezinova J. et al. Lycopene improves the distorted ratio between AA/DHA in the seminal plasma of infertile males and increases the likelihood of successful pregnancy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;159(1):77–82. DOI: 10.5507/bp.2013.007. PMID: 23446211.
- Hosseini B., Nourmohamadi M., Hajipour S. et al. The effect of omega-3 fatty acids, EPA, and/or DHA on male infertility: a systematic review and meta-analysis. *J Diet Suppl* 2018;16:1–12. DOI: 10.1080/19390211.2018.1431753. PMID: 29451828.
- Attaman J.A., Toth T.L., Furtado J. et al. Dietary fat and semen quality among men attending a fertility clinic. *Hum Reprod* 2012;27(5):1466–74. DOI: 10.1093/humrep/des065. PMID: 22416013.
- Eslamian G., Amirjannati N., Rashidkhani B. et al. Dietary fatty acid intakes and asthenozoospermia: a case-control study. *Fertil Steril* 2015;103(1):190–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.010. PMID: 25456794.
- Calder P.C. Functional roles of fatty acids and their effects on human health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(1 Suppl): 18S–32S. DOI: 10.1177/0148607115595980. PMID: 26177664.
- Ollero M., Powers R.D., Alvarez J.G. Variation of docosahexaenoic acid content in subsets of human spermatozoa at different stages of maturation: implications for sperm lipoperoxidative damage. *Mol Reprod Dev* 2000;55(3):326–34. PMID: 10657052.
- Connor W.E., Lin D.S., Wolf D.P., Alexander M. Uneven distribution of desmosterol and docosahexaenoic acid in the heads and tails of monkey sperm. *J Lipid Res* 1998;39(7):1404–11. PMID: 9684743.
- Martínez-Soto J.C., Landera J., Gadea J. Spermatozoa and seminal plasma fatty acids as predictors of cryopreservation success. *Andrology* 2013;1(3):365–75. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2012.00040.x. PMID: 23596043.
- Speake B.K., Surai P.F., Rooke J.A. et al. Regulation of avian and mammalian sperm production by dietary fatty acids. In: *Male fertility and lipid metabolism*. Ed. by S.R. De Vriese, A.B. Christophe. Champaign, IL: AOCS Press, 2003. Pp. 96e117.
- Lenzi A., Picardo M., Gandini L., Dondero F. Lipids of the sperm plasma membrane: from polyunsaturated fatty acids considered as markers of sperm function to possible scavenger therapy. *Hum Reprod Update* 1996;2(3):246–56. PMID: 9079417.
- Murphy E.M., Stanton C., Brien C.O. et al. The effect of dietary supplementation of algae rich in docosahexaenoic acid on boar fertility. *Theriogenology* 2017;90:78–87. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2016.11.008. PMID: 28166992.
- Comhaire F.H., Christophe A.B., Zalata A.A. et al. The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000;63(3):159–65. DOI: 10.1054/plef.2000.0174. PMID: 10991774.
- Martínez-Soto J.C., Domingo J.C., Cordobilla B. et al. Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal antioxidant status and decreases sperm DNA fragmentation. *Syst Biol Reprod Med* 2016;62(6):387–95. DOI: 10.1080/19396368.2016.1246623. PMID: 27792396.
- Calder P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt 2):423–7. DOI: 10.1042/BST0330423. PMID: 15787620.
- Kim Y.J., Chung H.Y. Antioxidative and anti-inflammatory actions of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in renal epithelial cells and macrophages. *J Med Food* 2007;10(2):225–31. DOI: 10.1089/jmf.2006.092. PMID: 17651056.

31. Lukiw J., Bazan G. Docosahexaenoic acid and the aging brain. *J Nutr* 2008;138(12):2510–14. DOI: 10.3945/jn.108.096016. PMID: 19022980.
32. Schumann J. It is all about fluidity: Fatty acids and macrophage phagocytosis. *Eur J Pharmacol* 2016;785:18–23. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.04.057. PMID: 25987422.
33. Calder P.C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans* 2017;45(5):1105–15. DOI: 10.1042/BST20160474. PMID: 28900017.
34. Browning L.M., Walker C.G., Mander A.P. et al. Incorporation of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids into lipid pools when given as supplements providing doses equivalent to typical intakes of oily fish. *Am J Clin Nutr* 2012;96(4):748–58. DOI: 10.3945/ajcn.112.041343. PMID: 22932281.
35. Chapkin R.S., Akoh C.C., Miller C.C. Influence of dietary n-3 fatty acids on macrophage glycerophospholipid molecular species and peptidoleukotriene synthesis. *J Lipid Res* 1991;32(7):1205–13. PMID: 1940643.
36. Barros K.V., Cassulino A.P., Schalch L. et al. Pharmaconutrition: acute fatty acid modulation of circulating cytokines in elderly patients in the ICU. *J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(4):467–74. DOI: 10.1177/0148607113480183. PMID: 23471207.
37. Miles E.A., Wallace F.A., Calder P.C. Dietary fish oil reduces intercellular adhesion molecule 1 and scavenger receptor expression on murine macrophages. *Atherosclerosis* 2000;152(1):43–50. PMID: 10996338.
38. Daak A.A., Elderderly A.Y., Elbashir L.M. et al. Omega 3(n-3) fatty acids down-regulate nuclear factor-kappa B (NF-κB) gene and blood cell adhesion molecule expression in patients with homozygous sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis* 2015;55(1):48–55. DOI: 10.1016/j.bcmd.2015.03.014. PMID: 25976467.
39. Novak T.E., Babcock T.A., Jho D.H. et al. NF-kappa B inhibition by omega-3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;284(1):84–9. DOI: 10.1152/ajplung.00077.2002. PMID: 12388359.
40. Kong W., Yen J.H., Vassiliou E. et al. Docosahexaenoic acid prevents dendritic cell maturation and in vitro and in vivo expression of the IL-12 cytokine family. *Lipids Health Dis* 2010;9:12. PMC2827414. DOI: 10.1186/1476-511X-9-12. PMID: 20122166.
41. Weylandt K.H. Docosapentaenoic acid derived metabolites and mediators – the new world of lipid mediator medicine in a nutshell. *Eur J Pharmacol* 2016;785:108–115. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.11.002. PMID: 26546723.
42. Hsiao H.M., Thatcher T.H., Colas R.A. et al. Resolvin D1 reduces emphysema and chronic inflammation. *Am J Pathol* 2015;185(12):3189–201. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.08.008. PMID: 26468975.
43. Serhan C.N., Chiang N. Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13(4):632–40. DOI: 10.1016/j.coph.2013.05.012. PMID: 23747022.
44. Lima-Garcia J.F., Dutra R.C., da Silva K. et al. The precursor of resolvin D series and aspirin-triggered resolvin D1 display anti-hyperalgesic properties in adjuvant-induced arthritis in rats. *Br J Pharmacol* 2011;164(2):278–93. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01345.x. PMID: 21418187.
45. Schwanke R.C., Marcon R., Bento A.F. et al. EPA- and DHA-derived resolvins actions in inflammatory bowel disease. *Eur J Pharmacol* 2016;785:156–64. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.08.050. PMID: 26325092.
46. Rogerio A.P., Haworth O., Croze R. et al. Resolvin D1 and aspirin-triggered resolvin D1 promote resolution of allergic airways responses. *J Immunol* 2012;189(4):1983–91. DOI: 10.4049/jimmunol.1101665. PMID: 22802419.
47. Mas E., Croft K.D., Zahra P. et al. Resolvins D1, D2, and other mediators of self-limited resolution of inflammation in human blood following n-3 fatty acid supplementation. *Clin Chem* 2012;58(10):1476–84. DOI: 10.1373/clinchem.2012.190199. PMID: 22912397.
48. Lecchi C., Invernizzi G., Agazzi A. et al. In vitro modulation of caprine monocyte immune functions by ω-3 polyunsaturated fatty acids. *Vet J* 2011;189(3):353–5. DOI: 10.1016/j.tvjl.2010.09.001. PMID: 20889357.
49. Belluzzi A., Brignola C., Campieri. et al. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J* 1996;334(24):1557–60. DOI: 10.1056/NEJM199606133342401. PMID: 8628335.
50. Leeb B.F., Sautner J., Andel I., Rintelen B. Intravenous application of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis. The ORA-1 trial. An open pilot study. *Lipids* 2006;41(1):29–34. PMID: 16555468.
51. Goldberg R.J., Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain* 2007;129(1–2):210–23. DOI: 10.1016/j.pain.2007.01.020. PMID: 17335973.
52. Xu Q.H., Cai G.L., Lü X.C. et al. [The effects of ω-3 fish oil lipid emulsion on inflammation-immune response and organ function in patients with severe acute pancreatitis (In Chinese)]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2012;51(12):962–5. PMID: 23327958.
53. Sheppard J.D. Jr, Singh R., McClellan A.J. Long-term supplementation with n-6 and n-3 PUFAs improves moderate-to-severe keratoconjunctivitis sicca: a randomized double-blind clinical trial. *Cornea* 2013;32(10):1297–304. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318299549c. PMID: 23884332.
54. Naqvi A.Z., Hasturk H., Mu L. et al. Docosahexaenoic acid and periodontitis in adults: a randomized controlled trial. *J Dent Res* 2014;93(8):767–73.
55. Bisht S., Faiq M., Tolahunase M., Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol* 2017;14(8):470–85. DOI: 10.1038/nrurol.2017.69. PMID: 28508879.

Вклад авторов

И.В. Виноградов: разработка дизайна исследования;
А.Р. Живулько: анализ полученных данных;
Л.М. Виноградова: набор и обследование пациентов;
С.В. Королев: набор и обследование пациентов.

Authors' contributions

I.V. Vinogradov: developing the research design;
A.R. Zhivulko: analysis of the obtained data;
L.M. Vinogradova: recruitment and examination of patients;
S.V. Korolev: recruitment and examination of patients.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Виноградов / I.V. Vinogradov: <https://orcid.org/0000-0001-7469-3952>

А.Р. Живулько / A.R. Zhivulko: <https://orcid.org/0000-0002-1651-4343>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.