

Ожирение как фактор нарушения сперматогенеза (экспериментальное исследование)

А.А. Артамонов¹, С.В. Боголюбов^{1,2}, Т.И. Елисеева¹, О.Б. Поздняков¹, А.В. Астахова¹

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 170100 Тверь, ул. Советская, 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России;
Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Контакты: Артем Александрович Артамонов artamonov03@yandex.ru

Введение. В последние годы широко исследуется влияние ожирения на мужскую фертильность. Результаты исследований крайне не противоречивы.

Цель исследования — оценить влияние ожирения на состояние репродуктивной системы лабораторных крыс.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 22 половозрелых белых крысах весом 140–160 г. Животные были распределены по 2 группам: в экспериментальную группу были включены 12 крыс с диетиндуцированным ожирением, в контрольную группу — 10 животных без ожирения. Через 12 нед животных выводили из эксперимента. Для оценки состояния репродуктивной системы: рассчитывали индекс Ли (индекс массы тела крыс), определяли концентрацию сперматозоидов и долю жизнеспособных форм в суспензии из придатка семенника, уровень глюкозы, холестерина и триглицеридов в крови, долю сперматозоидов с фрагментированной ДНК, выполняли гистологическое исследование семенников с расчетом площади поперечного сечения семенного канальца, подсчетом количества нефункционирующих канальцев и канальцев со слущенным спермиогенным эпителием, среднего индекса сперматогенеза.

Результаты. Не выявлены статистически значимые различия между группами в уровне глюкозы и общего холестерина в крови, концентрации сперматозоидов и количестве их жизнеспособных форм, площади поперечного сечения семенных канальцев и среднем индексе сперматогенеза. Однако у крыс экспериментальной группы наблюдался статистически значимо более высокий, чем у крыс контрольной группы, уровень триглицеридов, большее количество сперматозоидов с фрагментированной ДНК ($31,5 \pm 10,1$ и $5,3 \pm 1,4$ % соответственно, $p < 0,05$), большее количество нефункционирующих канальцев ($8,4 \pm 0,3$ и $2,9 \pm 0,3$; $p < 0,05$) и канальцев со слущенным сперматогенным эпителием ($8,8 \pm 0,5$ и $1,8 \pm 0,3$; $p < 0,05$).

Заключение. Диетиндуцированное ожирение вызывает нарушения сперматогенеза и повреждение генетического материала сперматозоидов у самцов белых крыс.

Ключевые слова: ожирение, лабораторные крысы, сперматогенез, фрагментация ДНК сперматозоидов

Для цитирования: Артамонов А.А., Боголюбов С.В., Елисеева Т.И. и др. Ожирение как фактор нарушения сперматогенеза (экспериментальное исследование). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(2):36–43.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-36-43



Obesity as a factor in spermatogenesis disorders (experimental study)

A.A. Artamonov¹, S.V. Bogolyubov^{1,2}, T.I. Eliseeva¹, O.B. Pozdnyakov¹, A.V. Astakhova¹

¹Tver State Medical University; 4 Sovetskaya St., Tver 170100, Russia;

²National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow 117036, Russia

Introduction. In recent years, the effects of obesity on male fertility have been extensively investigated. The results of existing studies are extremely contradictory.

The study objective was to determine the effect of obesity on the male reproductive system using the biological model of laboratory rats as an example.

Materials and methods. In vivo modeling of diet-induced obesity. The study was conducted on 22 laboratory sexually mature white rats weighing 140–160 g. The animals were divided into two groups: 1 control (10 animals) and 2 rats with diet-induced obesity (12 animals). After 12 weeks, the animals were removed from the experiment. All rats underwent: calculation of the Lee index (body mass index in rats), determination of the concentration and viability of spermatozoa in a suspension of sperm from the epididymis, determination of glucose level of total cholesterol and triglycerides in the blood, study of sperm DNA fragmentation, histological examination testis: calculating the cross-sectional area of the seminiferous tubule; determination of the number of non-functioning tubules and tubules with desquamated spermiogenic epithelium; determination of the average spermatogenesis index.

Results. In the study groups there were no differences in glucose and total cholesterol levels. However, a statistically significant, significant difference in the level of triglycerides in the blood was revealed. The concentration of sperm and their viability in the studied groups did not differ. The level of sperm DNA fragmentation in the experimental group is significantly higher than in the control group (31.5 ± 10.1 and 5.3 ± 1.4 %, respectively, $p < 0.05$). Morphometric evaluation of histological preparations did not establish differences in the cross-sectional area of the seminiferous tubules and the average spermatogenesis index in the studied groups. In rats with obesity, compared with the control group, significantly more non-functioning tubules (2.9 ± 0.3 and 8.4 ± 0.3 ; $p < 0.05$) and tubules with desquamated spermatogenic epithelium (1.8 ± 0.3 and 8.8 ± 0.5 ; $p < 0.05$).

Conclusion. Diet-induced obesity causes impaired spermatogenesis, and damage to the sperm genetic material in male white rats.

Key words: obesity, laboratory rats, spermatogenesis, sperm DNA fragmentation

For citation: Artamonov A.A., Bogolyubov S.V., Eliseeva T.I. et al. Obesity as a factor in spermatogenesis disorders (experimental study). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(2):36–43. (In Russ.).

Введение

Ожирение — неинфекционная эпидемия XXI века. Это состояние характеризуется избыточным образованием жировой ткани, которая негативно влияет на здоровье человека [1].

Распространенность ожирения увеличилась за последние десятилетия во многих странах. Эпидемиологическое исследование, в котором были проанализированы данные 9,1 млн человек, показало, что с 1980 по 2008 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире увеличилось вдвое [2]. В других исследованиях было выявлено увеличение частоты ожирения у мужчин с 28,8 до 36,9 % за период с 1980 по 2013 г. [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в России в 2016 г. ожирением страдало около 23,1 % населения (18,1 % мужчин и 26,9 % женщин) в возрасте старше 18 лет [4, 5]. По результатам исследования Л.В. Меньшиковой и Е.Б. Бабанской, проведенного в популяции г. Иркутска, распространенность избыточной массы тела и ожирения увеличивается с возрастом: распространенность избыточной массы тела возрастает с 10,7 % среди лиц 18 лет до 32,8 % среди лиц 39 лет, а распространенность ожирения — соответственно с 1,9 до 10,6 % [6].

Повышение индекса массы тела (ИМТ) считается одним из основных факторов риска развития метаболических нарушений, таких как инсулинорезистентность, гиперлептинемия и гипогонадизм у мужчин. Ожирение ассоциировано с сахарным диабетом II типа, цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, раком и синдромом апноэ сна [7].

В последние годы широко исследуется влияние ожирения на мужскую фертильность. По данным Е.А. Епанчинцевой и соавт., избыточная масса тела имеется у 40 % мужчин, обращающихся в клиники экстракорпорального оплодотворения, а ожирение — у 34 % [8]. Об аналогичной частоте изменений ИМТ у мужчин сообщают и И.И. Витязева и соавт.: мужчины с нарушением жирового обмена составляют более 50 % пациентов врачей, занимающихся репродуктивной медициной [9].

В настоящее время для оценки мужской фертильности используют стандартные параметры спермы,

такие как объем эякулята, концентрация сперматозоидов, их подвижность и морфология, количество лейкоцитов и др. Эталонные значения этих показателей были определены Всемирной организацией здравоохранения [10]. Исследования, посвященные влиянию ожирения на параметры спермограммы, не всегда дают схожие результаты. Так, S. Belloc и соавт. провели крупное одноцентровое исследование с участием 10665 мужчин и выявили статистически значимую связь между наличием ожирения, объемом эякулята и общим количеством сперматозоидов. Они установили, что распространенность азооспермии (9,1 %) и криптозооспермии (15,2 %) среди мужчин с ожирением выше, чем среди мужчин без ожирения (1,9 и 4,7 % соответственно) [11]. Метаанализ, выполненный J.M. Campbell и соавт., включал данные 115 тыс. человек и показал, что мужчины с высоким ИМТ чаще страдали бесплодием и имели повышенное число сперматозоидов с низким митохондриальным мембранным потенциалом, фрагментацией ДНК и аномальной морфологией [12]. Однако в метаанализе A.A. MacDonald и соавт. получены противоположные результаты: не выявлена связь между ожирением и стандартными параметрами спермы (объемом эякулята, концентрацией сперматозоидов, их подвижностью) [13].

Противоречивые данные о влиянии ожирения на репродуктивную функцию мужчин могут быть связаны с наличием нескольких причин infertility (ожирения, варикоцеле, инфекции мочеполовой системы, курения, вредных условий труда и др.) у одного и того же мужчины. В нашем экспериментальном исследовании мы смоделировали ожирение у лабораторных животных, чтобы изолированно (при отсутствии других факторов) изучить его влияние на репродуктивную функцию.

Цель исследования — оценить влияние ожирения на состояние репродуктивной системы лабораторных крыс.

Материалы и методы

Диетиндуцированное ожирение было смоделировано *in vivo*. Эксперимент проведен на 22 половозрелых лабораторных белых крысах весом 140–160 г. Животные

содержались при температуре 18–20 °С, влажности 55–65 %, 12-часовом световом дне (с 6 утра до 6 вечера). Все животные до начала эксперимента жили в одинаковых условиях, в течение 1 нед до начала эксперимента получали стандартное питание и воду *ad libitum*. В дальнейшем животные были распределены по 2 группам: в экспериментальную группу были включены 12 крыс с диетиндуцированным ожирением, в контрольную группу — 10 животных без ожирения. Животные экспериментальной группы получали стандартное питание с добавлением растительного масла, семян подсолнечника, сладкого сгущенного молока (15 % белка, 22 % жира, 63 % углеводов, калорийность 364 ккал/сут на 1 особь). Крысы контрольной группы получали стандартное питание, соответствовавшее нормам кормления лабораторных животных и включавшее ржаной хлеб, зерно, крупы, мясо говядины, овощи, молоко, соль (16,5 % белка, 10,5 % жира, 73 % углеводов, калорийность 204 ккал/сут на 1 особь). Через 12 нед животных выводили из эксперимента путем передозировки наркотика.

В обеих группах исследовали следующие показатели:

- 1) индекс Ли (ИМТ крыс), вычисляемый по формуле: кубический корень из массы тела (г), деленный на назоанальную длину (мм) и умноженный на 10 [14];
- 2) концентрация сперматозоидов и доля жизнеспособных форм в суспензии, полученной при продольном разрезании придатка семенника и дозированном (в течение 2 мин) перемешивании его в 2 мл физиологического раствора [15];
- 3) уровень глюкозы в крови (определяемый глюкозо-оксидазным методом);
- 4) уровень общего холестерина и триглицеридов (определяемый с помощью одноканального биохимического анализатора Stat Fax 1904 (Awareness Technology, США) с использованием реагентов фирмы «Диакон-ДС» (Россия));
- 5) доля сперматозоидов с фрагментацией ДНК (выявленных методом окраски акридиновым оранжевым) [16].

Проводили забор семенников с фиксацией в 10 % формалине; гистологические срезы толщиной 7–8 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. При изучении гистологических препаратов оценивали:

- 1) площадь поперечного сечения семенного канальца, рассчитанную по формуле площади эллипса ($S = \pi ab$, где S — площадь эллипса, мкм²; $\pi = 3,14$; a — длина большой полуоси, мкм; b — длина малой полуоси, мкм);
- 2) количество нефункционирующих канальцев и канальцев со слущенным спермиогенным эпителием;
- 3) средний индекс сперматогенеза, который рассчитывали по формуле $J = \Sigma a/A$, где J — индекс сперматогенеза; a — количество слоев сперматогенного эпителия в каждом канальце (максимум 4 слоя:

сперматогонии, сперматоциты 1-го и 2-го порядка, сперматиды и сперматозоиды); A — количество канальцев на поперечном срезе семенника [17].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием непараметрических методов статистики в программе SPSS Statistics 10. Сравнение групп выполняли с использованием критерия Манна–Уитни. Полученные результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В результате применения высококалорийной диеты у животных экспериментальной группы развилось алиментарное ожирение. Каждые 2 нед проводилось контрольное взвешивание животных в обеих группах с расчетом средней массы тела. Через 12 нед средняя масса тела в контрольной группе составила 298 ± 36 г, а в экспериментальной 416 ± 50 г. Таким образом, различие в средней массе тела между группами составило 118 г (39,6 %, $p < 0,05$) (рис. 1).

Индекс Ли в контрольной группе составил $0,28 \pm 0,01$, а в экспериментальной $0,31 \pm 0,01$ ($p < 0,05$).

После выведения животных из эксперимента выполнялось их вскрытие с визуальной оценкой выраженности висцерального ожирения (рис. 2) и отложения жировой ткани вокруг семенников (рис. 3).

Биохимический анализ крови показал, что между контрольной и экспериментальной группами отсутствуют различия в уровне глюкозы и общего холестерина. Однако было выявлено статистически значимое различие уровня триглицеридов в крови (табл. 1). В суспензии, полученной из придатка семенника, была оценена концентрация сперматозоидов, количество жизнеспособных форм и индекс фрагментации ДНК (табл. 2). Концентрация сперматозоидов и количество жизнеспособных форм в исследуемых группах не отличались, но были обнаружены выраженные статистически значимые

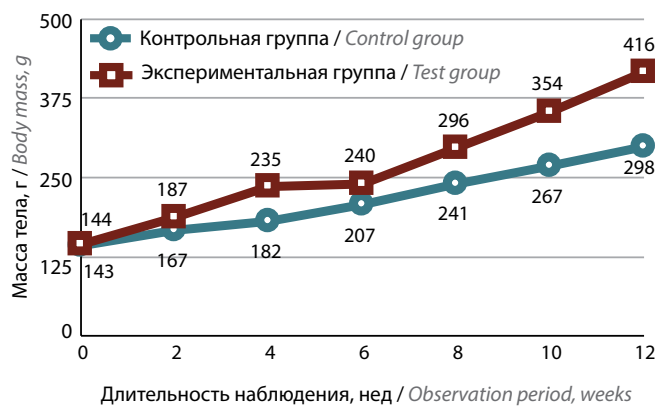


Рис. 1. Изменение массы тела у самцов крыс в эксперименте
Fig. 1. The change in body weight in male rats in the experiment

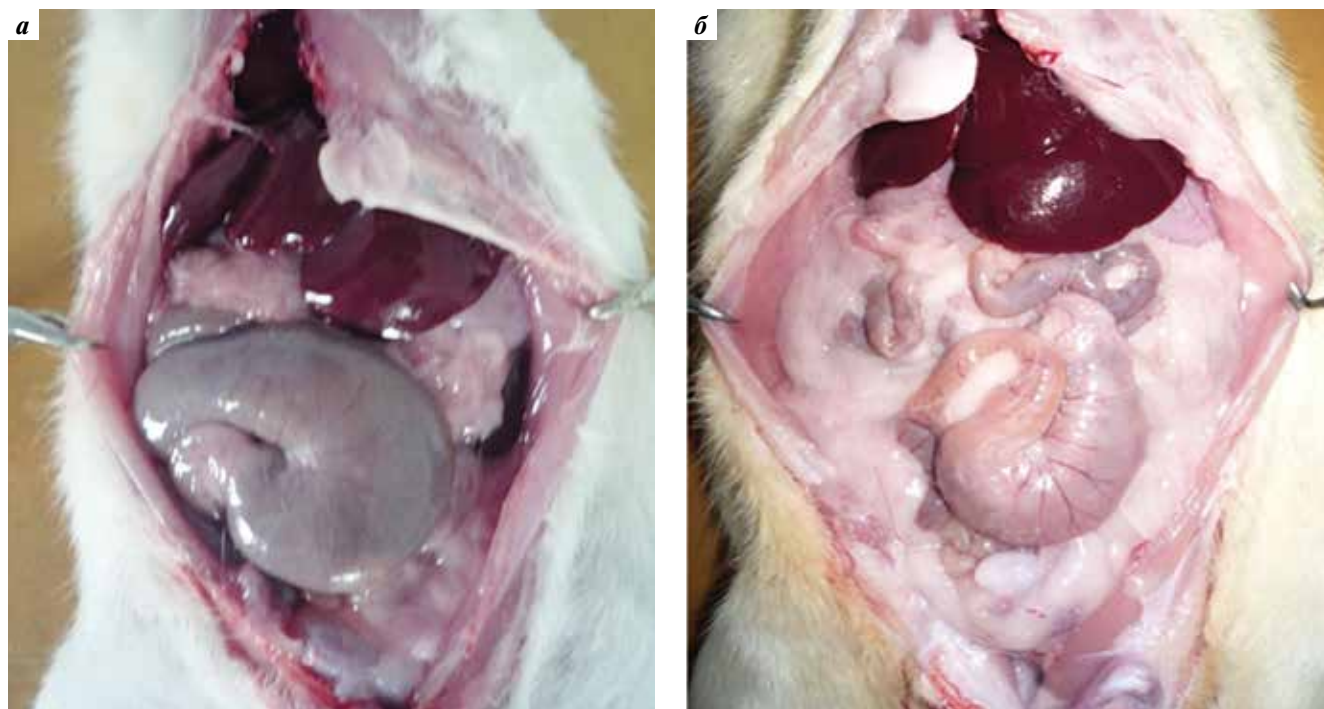


Рис. 2. Результаты вскрытия крыс спустя 12 нед от начала эксперимента: а — крыса контрольной группы. Отсутствие патологических изменений внутренних органов; б — крыса экспериментальной группы. Выраженное висцеральное ожирение

Fig. 2. Autopsy of rats 12 weeks after the beginning of the experiment: а — rat of the control group. No pathological changes of internal organs; б — experimental group rat. Severe visceral obesity

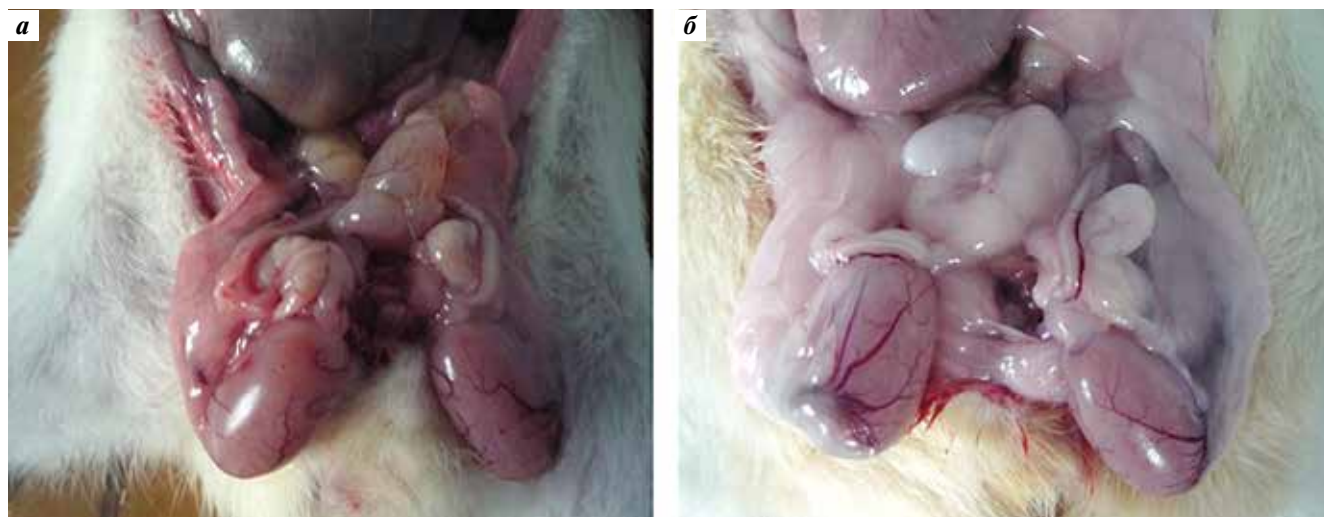


Рис. 3. Результаты вскрытия крыс спустя 12 нед от начала эксперимента. Состояние семенников: а — крыса контрольной группы. Отсутствие патологических изменений; б — крыса экспериментальной группы. Отложения жировой ткани вокруг семенников

Fig. 3. Autopsy of rats 12 weeks after the beginning of the experiment. Testicles: а — of a rat of the control group. No pathological changes of internal organs; б — of a rat of the experimental group. Paratesticular adipose tissue

различия в уровне фрагментации ДНК сперматозоидов. Доля сперматозоидов с фрагментацией ДНК у животных контрольной группы составила в среднем $5,3 \pm 3,8 \%$, а у крыс экспериментальной группы — $31,5 \pm 26,7 \%$ ($p < 0,05$).

Гистологическая оценка препаратов семенников самцов крыс показала, что в экспериментальной груп-

пе чаще встречаются каналцы со слущенным эпителием (рис. 4б), а также нефункционирующие каналцы (рис. 4в).

При морфометрической оценке гистологических препаратов установлено, что площадь поперечного сечения семенных каналцев и средний индекс сперматогенеза не отличались в исследуемых группах (табл. 3).

Таблица 1. Результаты биохимического анализа крови крыс

Table 1. Biochemical blood parameters in rats

Показатель Blood counts	Контроль- ная группа Control group	Эксперименталь- ная группа Experimental group	p
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	6,7 ± 0,8	6,7 ± 0,8	0,82
Общий холесте- рин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	3,5 ± 0,2	3,2 ± 0,3	0,20
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1,24 ± 0,05	1,6 ± 0,1	0,0077

Таблица 2. Параметры спермы крыс

Table 2. Parameters of sperm in rats

Параметр Parameter	Контроль- ная группа Control group	Эксперимен- тальная группа Experimental group	p
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, mln/mL	13 ± 2,8	12,7 ± 1,3	0,75
Доля жизнеспособных сперматозоидов, % Sperm viability, %	68 ± 2,3	66 ± 2,5	0,60
Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов, % Sperm DNA fragmentation index, %	5,3 ± 1,4	31,5 ± 10,1	0,049

Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о том, что в экспериментальной группе животных действительно развилось алиментарное диет-индуцированное ожирение. Ожирение подобного типа в эксперименте было получено и у других исследователей при использовании различных высококалорийных диет [18].

Возможным механизмом возникновения нарушений сперматогенеза и изменений в строении тестикулярной ткани, в частности семенных канальцев, может быть дислипидемия, которая приводит к нарушению гистархитектуры семенников и нестабильности клеточных мембран [19], что может быть причиной появления большого количества десквамированного сперматогенного эпителия в просвете канальцев, а также фрагментации ДНК сперматозоидов [20].

Еще одним повреждающим агентом при ожирении может быть окислительный стресс [21]. Ранее было показано, что ожирение ассоциировано с оксидантным

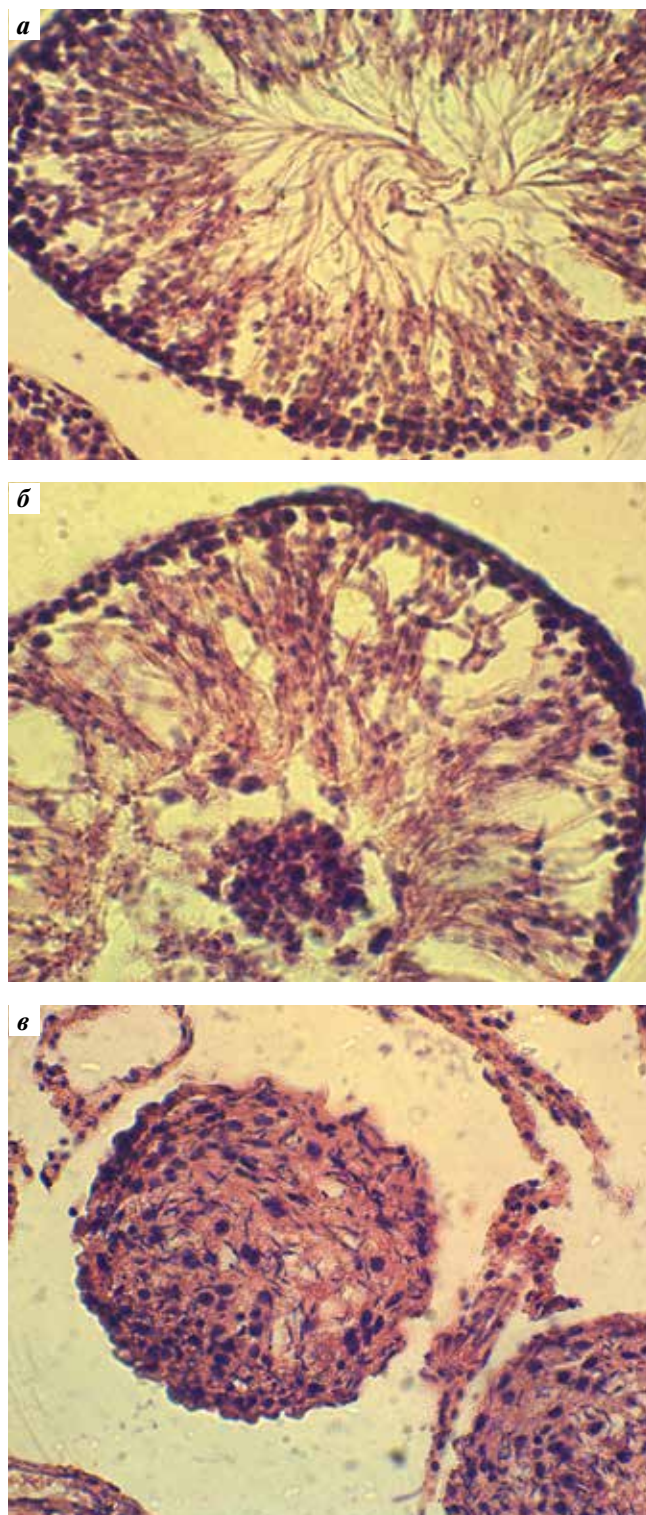


Рис. 4. Гистологические срезы тестикулярной ткани крыс: а — семенной каналец с сохраненным сперматогенезом у крысы контрольной группы. ×400; б — семенной каналец со слущенным эпителием у крысы экспериментальной группы. ×400; в — нефункционирующий семенной каналец у крысы экспериментальной группы. ×400

Fig. 4. Histological sections of testicular tissue in rats: a — seminal tubule with preserved spermatogenesis in the rat of the control group. ×400; б — seminal tubule with desquamated epithelium in the rat of the experimental group. ×400; в — seminal tubule non-functioning in the rat of the experimental group. ×400

Таблица 3. Гистологические и морфометрические данные семенников крыс
Table 3. Histological and morphometric data of the testes of rats

Параметр Parameter	Контрольная группа Control group	Экспериментальная группа Experimental group	p
Площадь поперечного сечения канальца, мкм ² Cross-sectional area of the tubule, μm ²	70 150 ± 2520	69 980 ± 1580	0,74
Индекс сперматогенеза Spermatogenesis index	3,5 ± 0,1	3,2 ± 0,2	0,28
Среднее количество нефункционирующих канальцев Average number of non-functioning tubules	2,9 ± 0,3	8,4 ± 0,3	0,00004
Среднее количество канальцев со слущенным эпителием Average number of tubules with desquamated epithelium	1,8 ± 0,3	8,8 ± 0,5	0,00004

стрессом: активные формы кислорода повреждают мембрану клеток и способны вызывать разрывы ДНК сперматозоидов [22].

Висцеральное ожирение, в том числе у крыс [23], ассоциировано со снижением уровня общего тестосте-

рона в крови и повышением уровня эстрадиола. Известно, что клетки Сертоли и сперматиды содержат рецепторы к тестостерону, который необходим для протекания сперматогенеза [24].

Продолжительность сперматогенеза у крыс составляет 48 дней [25]. Таким образом, можно констатировать, что повреждающее действие ожирения в течение 1 или 1,5 цикла сперматогенеза достаточно для возникновения существенных гистологических и цитологических изменений в семенниках и сперматозоидах крыс.

Установлено, что самцы крыс с ожирением, развившимся на фоне холестериновой диеты, оплодотворяют значительно меньшее число самок, чем животные без ожирения. Кроме того, статистически значимо снижается частота имплантации оплодотворенных яйцеклеток и сокращается число живорожденных детенышей у самок, оплодотворенных грызунами с ожирением [26].

На сегодняшний день не до конца понятны механизмы, обуславливающие столь быстрое нарушение функции репродуктивной системы при ожирении, равно как и неизвестно, насколько обратимы возникающие нарушения — эти вопросы требуют дальнейших исследований.

Заключение

Результаты экспериментального исследования свидетельствуют о том, что у лабораторных крыс диетиндуцированное ожирение вызывает нарушения сперматогенеза и повреждение генетического материала сперматозоидов.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм 2018;15(1):53–70. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (morbid obesity treatment in adults). *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism* 2018;15(1):53–70. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/OMET2018153-70.
- Finucane M.M., Stevens G.A., Cowan M.J. et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377(9765):557–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5.
- Ng M., Fleming T., Robinson M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):766–81. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60460-8.
- Лескова И.В., Ершова Е.В., Никитина Е.А. и др. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем. Ожирение и метаболизм 2019;16(1):20–6. [Leskova I.V., Ershova E.V., Nikitina E.A. et al. Obesity in Russia: modern view in the light of a social problems. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism* 2019;16(1):20–6. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/omet9988.
- World Health Organisation Global Health Observatory data repository. Prevalence of obesity among adults, BMI ≥30, age-standardized. Estimates by country [updated 2017 Sep 22; cited 2019 Jan 28]. Available at: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A900A?lang=en>.
- Меньшикова Л.В., Бабанская Е.Б. Половозрелая эпидемиология ожирения. Ожирение и метаболизм 2018;15(2):17–22. [Menshikova L.V., Babanskaya E.B. Age and sex epidemiology of obesity. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism* 2018;15(2):17–22. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/OMET8782.
- Houfflyn S., Matthys C., Soubry A. Male obesity: epigenetic origin and effects in sperm and offspring. *Curr Mol Biol Rep* 2017;3(4):288–96. DOI: 10.1007/s40610-017-0083-5.
- Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Свиридова М.А., Лутов Ю.В. Медико-социальные факторы риска бесплодия у мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2016;17(3):47–53. [Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Sviridova M.A., Lutov Yu.V. Sociomedical

- risk factors for male infecundity. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2016;17(3):47–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-3-47-53.
9. Витязева И.И., Боголюбов С.В., Бармина И.И. и др. Инновационные технологии в лечении бесплодия у мужчин с гипер- и нормогонадотропным гипогонадизмом и азооспермией. В сб.: Инновационные технологии в эндокринологии. Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием. М.: Уп Принт, 2017. С. 452–453. [Vityazeva I.I., Bogolyubov S.V., Barmina I.I. et al. Innovative technologies in the treatment of infertility in men with hyper- and normogonadotropic hypogonadism and azoospermia. In: Innovative technologies in endocrinology. Proceedings of the III Russian Endocrinological Congress with international participation. Moscow: Up Print, 2017. Pp. 452–453. (In Russ.)].
10. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. Пер. с англ. Н.П. Макарова, научн. ред. Л.Ф. Курило. М.: Капитал Принт, 2012. 291 с. [WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. Transl. from English by N.P. Makarov, ed. by L.F. Kurilo. Moscow: Kapital Print, 2012. 291 p. (In Russ.)].
11. Belloc S., Cohen-Bacrie M., Amar E. et al. High body mass index has a deleterious effect on semen parameters except morphology: results from a large cohort study. *Fertil Steril* 2014;102(5):1268–73. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1212.
12. Campbell J.M., Lane M., Owens J.A., Bakos H.W. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2015;31(5):593–604. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.07.012.
13. MacDonald A.A., Herbison G.P., Showell M., Farquhar C.M. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16(3):293–311. DOI: 10.1093/humupd/dmp047.
14. Bernardis L.L., Petterson B.D. Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol* 1968;40(4):527–8. DOI: 10.1677/joe.0.0400527.
15. Саночкий И.В., Фоменко В.Н., Сальникова Л.С. и др. Методы экспериментального исследования по установлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию с целью гигиенического нормирования. М., 1978. 35 с. [Sanotsky I.V., Fomenko V.N., Salnikova L.S. et al. Methods of experimental study for the estimating of thresholds for the action of industrial poisons on the generative function for the purpose of hygienic rationing. Moscow, 1978. 35 p. (In Russ.)].
16. Маркова Е.В., Замай А.С. Фрагментация ДНК в сперматозоидах человека (обзор литературы). Проблемы репродукции 2006;12(4):42–50. [Markova E.V., Zamay A.S. DNA fragmentation in human spermatozoa (literature review). *Problemy reprodukcii = Russian Journal of Human Reproduction* 2006;12(4):42–50. (In Russ.)].
17. Ефремов Е.А., Ефремов Г.Д., Кирпатовский В.И. и др. Сравнительная морфологическая оценка сперматогенеза крыс после курсового воздействия ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа. Экспериментальная и клиническая урология 2013;(2):26–9. [Efremov E.A., Efremov G.D., Kirpatovskiy V.I. et al. Comparative study of the spermatogenesis in rats following a course of treatment with phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2013;(2):26–9. (In Russ.)].
18. Viguera-Villaseñor R.M., Rojas-Castañeda J.C., Chávez-Saldaña M. et al. Alterations in the spermatogenic function generated by obesity in rats. *Acta Histochem* 2011;113(2):214–20. DOI: 10.1016/j.acthis.2009.10.004.
19. Campos-Silva P., Costa W.S., Sampaio F.J.B., Gregorio B.M. Prenatal and/or postnatal high-fat diet alters testicular parameters in adult Wistar Albino rats. *Histol Histopathol* 2018;33(4):407–16. DOI: 10.14670/HH-11-941.
20. Витязева И.И., Алташина М.В., Разина О.Ю. и др. Изменение параметров эякулята и структуры сперматозоидов у мужчин с избыточной массой тела. Проблемы репродукции 2016;22(6):132–9. [Vityazeva I.I., Altashina M.V., Razina O.U. et al. Changing of the ejaculate parameters and sperm structure in men with overweight. *Problemy reprodukcii = Russian Journal of Human Reproduction* 2016;22(6):132–9. (In Russ.)].
21. Vincent H.K., Taylor A.G. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(3):400–18. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803177.
22. Божедомов В.А., Торопцева М.В., Ушакова И.В. и др. Активные формы кислорода и репродуктивная функция мужчин: фундаментальные и клинические аспекты (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия* 2011;(3):10–6. [Bozhedomov V.A., Toroptseva M.V., Ushakov I.V. Reactive oxygen species and the reproductive function of men: basic and clinical aspects (review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2011;(3):10–6. (In Russ.)]. DOI: 10.1038/aja.2010.183.
23. Viguera-Villaseñor R.M., Rojas-Castañeda J.C., Chávez-Saldaña M., Gutiérrez-Pérez O. Alterations in the spermatogenic function generated by obesity in rats. *Acta Histochem* 2011;113(2):214–20. DOI: 10.1016/j.acthis.2009.10.004.
24. Kato Y., Shiraishi K., Matsuyama H. Expression of testicular androgen receptor in non-obstructive azoospermia and its change after hormonal therapy. *Andrology* 2014;2(5):734–40. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2014.00240.x.
25. Скопичев В.Г., Боголюбова И.О. Физиология репродуктивной системы млекопитающих. В 2 ч. Часть 2. 2-е изд., испр. и доп. М.: Юрайт, 2018. 277 с. [Skopichev V.G., Bogolyubova I.O. Physiology of the mammalian reproductive system. In 2 parts. Part 2. 2nd edn, updated. Moscow: Urait, 2018. 277 p. (In Russ.)].
26. Bataineh H.N., Nusier M.K. Effect of cholesterol diet on reproductive function in male albino rats. *Saudi Med J* 2005;26(3):398–404.



Вклад авторов

А.А. Артамонов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

С.В. Боголюбов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Т.И. Елисеева, А.В. Астахова: получение данных для анализа, анализ полученных результатов;

О.Б. Поздняков: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.A. Artamonov: development of study design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications on the article's theme, article writing;

S.V. Bogolyubov: development of study design, analysis of the obtained data, reviewing of publications on the article's theme, article writing;

T.I. Eliseeva, A.V. Astakhova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

O.B. Pozdnyakov: analysis of the obtained data, reviewing of publications on the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Артамонов / A.A. Artamonov: <https://orcid.org/0000-0001-7040-4404>

С.В. Боголюбов / S.V. Bogolyubov: <https://orcid.org/0000-0003-1974-5005>

О.Б. Поздняков / O.B. Pozdnyakov: <https://orcid.org/0000-0002-8789-1410>

А.В. Астахова / A.V. Astakhova: <https://orcid.org/0000-0001-8541-7427>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Тверского государственного медицинского университета 12 октября 2009 г.

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Compliance with principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Tver State Medical University in 2009, October 12.

The study was performed in accordance with ethical principles adopted by the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.