

## CAUZELE ESENȚIALE ALE STRESULUI OXIDATIV AL SPERMATOZOIZILOR ȘI FACTORII CE INDUC STRESUL OXIDATIV ȘI AFECTEAZĂ NEGATIV SPERMATOGENEZA

### THE MAIN CAUSES OF OXIDATIVE STRESS IN SPERM AND FACTORS THAT CAUSE OXIDATIVE

Olga BULAT, ORCID: 0000-0002-9667-6747  
USM, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie  
Chișinău, Moldova

CZU: 616.69-008.6:612.014

e-mail: bulatolga@mail.ru

*Recently, male infertility is increasing. According to statistical data published by the World Health Organization, about 17.5% of the adults suffer from infertility, which means, roughly every sixth person in the world. The oxidative stress, which negatively affects spermatogenesis is one of the causes of infertility. Spermatogenesis is a difficult, highly sensitive process of cell differentiation; different body systems participate in its regulation. Violations of any connection affect the process of spermatogenesis and ultimately affect sperm parameters. The article presents the scientific data on the causes and factors that induce oxidative stress and negatively affect spermatogenesis. The factors favoring its development are numerous, among the most common factors are: inflammation, testicular torsion, increased temperature in the scrotum, varicocele, diabetes, hyperthyroidism, toxins, ionizing radiation, age, sperm freezing.*

**Cuvinte-cheie:** specii reactive de oxigen (ROS), spermatogeneza, stresul oxidativ (SO).

Sies (1985) a definit stresul oxidativ ca un dezechilibru sever apărut între agenții oxidanți (speciile reactive ale oxigenului și azotului) și antioxidanți, dezechilibru manifestat în favoarea primilor și care duce la apariția de leziuni în sistemele vii. Acest dezechilibru apare fie datorită reducerii capacității de apărare pe care o posedă antioxidanții, fie în urma interacțiunii cu substanțe ce produc oxidarea, luând naștere radicalii liberi. Datorită instabilității lor, aceștia încearcă să atingă stabilitatea structurală, punând în comun electronul liber cu grupări electrofile provenite de la orice moleculă aflată în apropiere (lipide, proteine, carbohidrați sau acizi nucleici) [1, p.2514].

Aceasta determină o serie de reacții în lanț, care duc la depolarizarea membranei mitocondriale, eliberarea citocromului C, provoacă leziuni la nivelul acizilor nucleici și oxidează acizii grași polinesaturați, ceea ce duce la moartea celulelor.

Sperma posedă o varietate de mecanisme de apărare prin intermediul antioxidanților, printre ei se enumeră: catalaza, acid uric, taurină, tiolii, acid ascorbic și alfa-tocoferol, dar de bază sunt: superoxid dismutaza și sistemul glutatation peroxidază – glutatation reductază. Superoxid dismutaza extracelular se leagă de regiunea gâtului a unui subgrup de spermatozoizi care păstrează motilitatea mai mult timp decât cei fără superoxid dis-

mutază legat și atât proporția de superoxid dismutază de legare a spermatozoizilor, cât și activitatea totală a superoxid dismutază variază mult între probe; cu toate acestea, orice semnificație reproductivă a acestora rămâne necunoscută. În ciuda acestei game de apărări aparent disponibile, s-a sugerat că spermatozoizii maturi pot fi încă protejați inadecvat din cauza concentrației lor mari de lipide nesaturate membranare, împreună cu o relativă lipsă de enzime, cum ar fi superoxid dismutaza, din cauza absenței virtuale a citoplasmei. Acest lucru este parțial compensat de sistemul antioxidant puternic prezent în plasma seminal care, spre deosebire de alte fluide biologice, conține concentrații semnificative de superoxid dismutază, xantin oxidază, oxid nitric, catalază, glutation peroxidază, plus acid ascorbic, tioli, acid uric, alfa-tocoferyl și un nivel ridicat de glutation. Mai mult, spermatozoizii rețin concentrații funcționale de enzime antioxidante în ciuda citoplasmei lor rare. Apărarea spermatozoizilor trebuie doar să le asigure supraviețuirea până când ajung la fertilizare [2, p.130].

Stresul oxidativ care este provocat de radicalii liberi, spre exemplu – superoxidul, care difuzează ușor prin membrana celulară, alterând structura și funcțiile celor mai multe molecule celulare (lipide, proteine, acizi nucleici), este responsabil de majoritatea leziunilor ce apar. Consecințele acestora sunt multiple și includ modificări ale activității mitocondriale, distrugerea ATP și apoptoza. Speciile reactive ale oxigenului produc oxidarea lipidelor, ceea ce duce la disfuncții mitocondriale și are efecte negative asupra transportului metaboliților. Ca urmare, fluiditatea membranelor scade, crescând permeabilitatea acestora față de substanțe care în mod normal nu le pot traversa, iar efectul este reprezentat de apariția unor leziuni la nivelul proteinelor membranare. Cationii metalici precum Cu și Fe accelerează oxidarea lipidelor [3, p.51].

O serie de factori pot afecta negativ spermatogeneza, provocând stresul oxidativ, printre care se enumeră:

#### *Toxinele.*

Toxinele conținute în mediu pot provoca stres oxidativ și pot provoca tulburări în spermatogeneza. Un experiment pe șoareci a demonstrat că pesticidele, în special hexaclorociclohexanul, cresc semnificativ producția de ROS de către spermatozoizi, dăunează celulelor germinale și induce apoptoza. Poluanții industriali, cum ar fi non-nilfenolul și 1,3-dinitrobenzenul, au un efect similar. Metoxietanolul, care este folosit ca solvent în vopsele, emailuri, uleiuri și lichid de frână, poate provoca stres oxidativ în testicule și poate duce la atrofie. Concentrațiile mari de metale grele (de exemplu, cadmiu și fier) induce, de asemenea, stres oxidativ în țesutul testicular. Fumatul stimulează formarea excesivă de ROS în toate țesuturile corpului, inclusiv în testicule, ceea ce, combinat cu un efect toxic direct asupra spermatogenezei, duce la infertilitate masculină [4, p. 428; 6, p.51].

#### *Inflamațiile.*

Sursele formării ROS în spermă, pe lângă spermatozoizii înșiși, sunt leucocitele. Leucocitospermia și o proporție semnificativă de spermatozoizi cu ADN fragmentat sunt adesea observate simultan. În condiții de inflamație cronică, leucocitele activate încep să

producă ROS, a căror concentrație poate fi de 1000 de ori mai mare decât cantitatea de radicali liberi produși de spermatozoizii înșiși. Infecția duce, de asemenea, la o scădere semnificativă a producției de testosteron și la inhibarea spermatogenezei în testicule. A demonstrat că acest proces se bazează pe stresul oxidativ. La șoareci, inflamația indusă de administrarea intraperitoneală de lipopolizaharide crește nivelul de ROS, care stimulează peroxidarea în membranele celulelor Leydig și afectează steroidogeneza [5, p.119; 6, p.51; 7, p.20].

#### *Torsiunea testiculară.*

Torsiunea testiculară este o boală rară care apare mai ales în copilărie și pubertate și duce la o deteriorare a calității spermei la vârsta adultă la 35% dintre pacienți. Încălcarea aportului de sânge determină creșterea producției de oxid nitric și peroxid de hidrogen în țesutul testicular, peroxidarea lipidelor, scăderea concentrației de antioxidanți și stimulează apoptoza. Chiar și o perioadă scurtă de ischemie, mai puțin de trei ore, este însoțită de stres oxidativ, o scădere a nivelului de glutatión și o încălcare a morfologiei spermatozoizilor. Dacă torsiunea nu este eliminată în decurs de trei până la patru ore, aceasta poate duce la o scădere treptată a dimensiunii testiculelor. Deteriorarea țesutului testicular în timpul torsiunii testiculare poate fi minimizată prin aportul oral de antioxidanți, în special seleniu, resveratrol, L-carnitină, ester feniletic al acidului cafeic, extract de usturoi (*Allium sativum*), etc. [6, p.51].

#### *Creșterea temperaturii în scrot.*

Orice factori care provoacă creșterea temperaturii testiculare sunt asociați cu stresul oxidativ. În plus, temperatura ridicată dezactivează enzimele antioxidante catalaza și superoxid dismutaza. Cultivarea spermatozoizilor în curs de maturizare la o temperatură ridicată este însoțită de o creștere a concentrației de ROS și o creștere a apoptozei. Adăugarea de catalază previne moartea celulelor prin reducerea nivelului de peroxid de hidrogen [6, p.51].

#### *Varicocel.*

O serie de studii au arătat că varicocelul cauzează stres oxidativ și este asociat cu producția crescută de ROS de către spermatozoizi, un nivel ridicat de fragmentare a ADN-ului și un conținut scăzut de antioxidanți în sperma [6, p.51].

#### *Diabetul zaharat.*

În experimente pe animale, s-a dovedit că diabetul duce la stres oxidativ la nivelul testiculelor prin creșterea producției de ROS. Deteriorarea materialului genetic al spermatozoizilor în condiții de stres oxidativ duce la scăderea fertilității și crește frecvența morții fetale. Nivelul fragmentării ADN-ului spermatozoizilor la bărbații cu diabet zaharat este mai mare decât la semenii lor fără diabet [5, p.119; 6, p.51].

#### *Hipertiroidism.*

Stresul oxidativ la nivelul testiculelor pe fondul hipertiroidismului este asociat cu creșterea activității mitocondriale și eliberarea simultană de electroni din lanțul de transport de electroni mitocondrial datorită producției crescute de tiroxină. Studiile clinice au arătat că o creștere a nivelului de hormoni tiroidieni este însoțită de o deterio-

rare a calității spermatozoizilor, în special de o scădere a motilității spermatozoizilor. Complicațiile cauzate de stresul oxidativ indus de hipertiroidism pot fi atenuate prin administrarea de antioxidanți, cum ar fi melanina [5, p.119; 6, p.51].

*Radiatii ionizante.*

Testiculele sunt sensibile la radiațiile cu raze X, inclusiv datorită faptului că radiațiile sunt asociate cu stresul oxidativ. S-a observat că nu toate celulele din țesutul testicular sunt la fel de susceptibile la acțiunea razelor X. Celulele Sertoli și Leydig sunt cele mai rezistente datorită concentrației mai mari de antioxidanți [6, p.52;].

*Vârsta.*

Conform rezultatelor numeroaselor studii, pe măsură ce îmbătrânim, organismul produce din ce în ce mai puțini antioxidanți enzimatici și neenzimatici, ceea ce crește stresul oxidativ, inclusiv în testicule. Calitatea și cantitatea spermatozoizilor scad odată cu vârsta [4, p.428, 6, p.52].

*Congelarea spermatozoizilor.*

În cadrul tehnicilor de reproducție asistată, procesul de congelare – decongelare face celulele mult mai sensibile la ROS (specii reactive de oxigen). Ba mai mult, acest proces reduce concentrația de glutatoin (GSH) cu 78%, iar activitatea superoxid dismutazei cu 50% în spermatozoizi. Incrementarea peroxidării lipidice, observată după crioconservarea spermei, se datorează scăderii activității superoxid dismutaza (SOD), ceea ce sugerează clar că stresul oxidativ are loc în timpul și/sau după ciclul de congelare – decongelare. Aceasta explică parțial efectul vătămător al crioconservării asupra viabilității gameților sau a embrionilor. Modificările lipidelor datorate ROS și modificările spațiale ale structurilor membranare pot conduce clar la leziuni criogene [2, p.129].

După cum a fost descris mai mulți factori nocivi au un efect dăunător asupra spermatogenezei care pot provoca tulburări pronunțate. Frecvența manifestărilor clinice ale patologiei sistemului reproducător masculin depind de natura combinatorie a factorului. Pentru a dezvolta metode eficiente de protecție și tratament contra consecințelor cauzate de acești factori nocivi, este în mod evident necesară o înțelegere mult mai detaliată a mecanismelor efectului lor dăunător.

**Referințe:**

1. JOMOVA, K., RAPTOVA, R., ALOMAR, S.Y. et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. In: Arch Toxicol. 2023. nr.97, p.2499–2574. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9> [Accesat 02.09.2023]
2. MOREIRA DA SILVA, F., MARQUES, A., CHAVEIRO, A. Reactive Oxygen Species: A Double-Edged Sword in Reproduction. In: The Open Veterinary Science Journal. 2010. nr.4, p.127-133. ISSN 1874-3188
3. MARTEMUCCI, G. et al.. Free Radical Properties, Source and Targets, Anti-

- oxidant Consumption and Health. In: Oxygen. 2022. nr.2, p.48–78. <https://doi.org/10.3390/oxygen2020006>
4. BISHT, S., DADA, R. Oxidative stress: Major executioner in disease pathology, role in sperm DNA damage and preventive strategies Frontiers In: Bioscience, Scholar. 2017. nr.9, p.420-447. Disponibil: [https://www.researchgate.net/publication/320890182\\_Oxidative\\_stress\\_Major\\_executioner\\_in\\_disease\\_pathology\\_role\\_in\\_sperm\\_DNA\\_damage\\_and\\_preventive\\_strategies](https://www.researchgate.net/publication/320890182_Oxidative_stress_Major_executioner_in_disease_pathology_role_in_sperm_DNA_damage_and_preventive_strategies) [Accesat 02.09.2023]
  5. KULCHENKO, N.G. Mast cell hyperactivity as the pathogenesis of male infertility. In: Research and Practical Medicine Journal. 2022, nr.19, p. 117. Disponibil: [https://www.researchgate.net/publication/359215961\\_Mast\\_cell\\_hyperactivity\\_as\\_the\\_factor\\_in\\_the\\_pathogenesis\\_of\\_male\\_infertility](https://www.researchgate.net/publication/359215961_Mast_cell_hyperactivity_as_the_factor_in_the_pathogenesis_of_male_infertility) [Accesat 03.09.2023]
  6. БАЖЕНОВ, И.В., ФИЛИППОВА, Е.С. Роль окислительного стресса в патогенезе мужского бесплодия. В: Урология и нефрология. 2018. nr.4, с.50-58. ISSN 2307-3586
  7. ГАМИДОВ С.И. и др., Оксидативный стресс сперматозоидов: клиническое значение и коррекция. В: Медицинский Совет. 2021. nr.3, с. 19-27. Disponibil: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-19-27> [Accesat 03.09.2023]