

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ НА МУЖСКУЮ РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

О.И. АПОЛИХИН¹, С.С. КРАСНЯК²

^{1,2} НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия.

УДК: 614.2

DOI: 10.21045/2782-1676-2021-1-2-62-69

Аннотация

Хотя алкоголь употребляется людьми на протяжении многих столетий, его влияние на репродуктивную функцию до сих пор до конца не изучено. В ходе множества исследований изучались эффекты, оказываемые алкоголем на параметры эякулята и мужскую фертильность. Данная статья представляет собой обзор основных доклинических и клинических исследований. Исследования, проведенные на экспериментальных животных, показали, что диета, обогащенная этанолом, вызывает нарушения сперматогенеза, множество отклонений, вовлекающих различные отделы репродуктивного тракта, а также сниженную частоту оплодотворения мышиных ооцитов. Эти эффекты быстро исчезали при прекращении употребления алкоголя. Большинство исследований, изучавших эффекты алкоголя на мужчин, показали его негативное влияние на параметры эякулята. Сообщалось об ассоциации гипотестостеронемии и низкого или повышенного уровня гонадотропинов, что позволяет предположить комбинированный центральный и периферический повреждающий эффект этанола. Таким образом, употребление алкоголя оказывает выраженный отрицательный эффект на параметры эякулята, которые могут быть обратимыми при прекращении употребления алкоголя.

Ключевые слова: алкоголь, репродуктивное здоровье, мужское бесплодие.

Для цитирования: Аполихин О.И, Красняк С.С. Влияние алкоголя на мужскую репродуктивную систему. // Общественное здоровье. 2021, 1(2):7–11. DOI: 10.21045/2782-1676-2021-1-2-62-69.

Контактная информация: Красняк Степан Сергеевич, krasnyakss@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 01.06.2021. **Статья принята к печати:** 10.06.2021. **Дата публикации:** 24.07.2021.

UDC: 614.2

THE IMPACT OF ALCOHOL ON THE MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

O.I. Apolikhin¹, S.S. Krasnyak²

^{1,2} Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin – branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia.

Abstract

Although alcohol has been consumed by humans for centuries, its effect on reproductive function is still not fully understood. Numerous studies have examined the effects of alcohol on ejaculate parameters and male fertility. This article provides an overview of the main preclinical and clinical studies. Studies in experimental animals have shown that ethanol-rich diets cause spermatogenesis abnormalities, a variety of abnormalities involving different parts of the reproductive tract, and a decreased frequency of fertilization in murine oocytes. These effects quickly disappeared with the cessation of alcohol use. Most of the studies examining the effects of alcohol on men have shown a negative effect on ejaculate parameters. An association of hypogonadism and low or elevated gonadotropin levels has been reported, suggesting a combined central and peripheral damaging effect of ethanol. Thus, alcohol consumption has a pronounced negative effect on ejaculate parameters, which can be reversible upon cessation of alcohol consumption.

Keywords: alcohol, reproductive health, male infertility.

For citation: O.I. Apolikhin, S.S. Krasnyak. The impact of alcohol on the male reproductive system. // Public health. 2021, 1(2):7–11. DOI: 10.21045/2782-1676-2021-1-2-62-69.

Corresponding author: Stepan S. Krasnyak, krasnyakss@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Здоровье отца и его поведенческие привычки однозначно влияют на материнские и неонатальные исходы беременности, но часто остаются забытыми в материалах, посвященных вопросам репродуктивного здоровья. Несмотря на то, что их важность признана во всем мире [1], органы власти в области здравоохранения в большинстве стран пока не смогли привлечь и расширить участие будущих отцов в репродуктивных программах [2].

Раньше медицинские информационные кампании были сосредоточены только на необходимости улучшения материнского здоровья. Отцам отводилась второстепенная роль, и они были лишь незначительно вовлечены в процесс подготовки в беременности и родам.

Женщин регулярно поощряют заботиться о своем здоровье и следить за образом жизни, в то время как лишь несколько конкретных рекомендаций касаются партнера-мужчины [3].

Несмотря на это предубеждение, стало очевидно, что мужской фактор имеет значение и влияет на фертильность, а также на исходы беременности. Медицинские исследования показали, что, помимо своей поддерживающей роли, мужчины могут улучшить перинатальные исходы за счет оптимизации своего собственного здоровья и модификации образа жизни [4].

С древних времен употребление алкогольных напитков было частью социально-культурного наследия большинства населения. Однако хроническое и острое злоупотребление алкоголем вовлечено в патогенез многих заболеваний, включая заболевания печени, рак, сердечно-сосудистые заболевания и психоневрологические расстройства. Влияние потребления алкоголя на мужскую репродуктивную функцию также оценивалось во множестве исследований *in vitro* и *in vivo*. И выработка тестостерона, и сперматогенез, по-видимому, зависят от дозозависимости от злоупотребления алкоголем: у сильно пьющих чаще наблюдается плохая функция яичек, чем у умеренных потребителей.

Употребление алкоголя – это значимый фактор, снижающий качество спермы. Принимая во внимание тот факт, что 76% граждан Европы употребляли алкоголь за последние 12 месяцев и большинство ранее опубликованных данных свидетельствуют о значительном снижении качества эякулята, можно утверждать, что употребление алкоголя все-таки приводит к снижению фертильности мужчины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературы проводился с использованием библиографических баз данных рецензируемых журналов (Web of Science, Science Direct, Medline). Ввиду естественной широты выпуска в исследование были включены самые свежие научные публикации (с 1992 по 2018 год). Соответствующие статьи были идентифицированы по ключевым словам и критериям поиска по медицинской тематике (заголовки по медицинской тематике, MeSH): male infertility, alcohol consumption. Поиск ограничивался рецензируемыми англоязычными статьями. Всего были квалифицированы и проанализированы 38 статей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКА

Первые отчеты о влиянии употребления алкоголя на частоту мужского бесплодия появились более 30 лет назад, в них оценивается качество спермы и связанные с этим гормональные нарушения у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Кроме того, аутопсийные исследования показали, что более 50% сильно пьющих имели частичную или полную остановку сперматогенеза. В 2011 году один из первых мета-анализов (с участием 29 914 обследованных) выявил значительную взаимосвязь между употреблением алкоголя, объемом эякулята, а также морфологией и подвижностью сперматозоидов [5].

В 2017 году Ricci et al. сообщили данные своего мета-анализа. В него было включено

пятнадцать кросс-секционных исследований с участием 16 395 мужчин. Первичные результаты доказали, что употребление алкоголя оказывает вредное влияние на объем эякулята (средняя разница: – 0,25 мл; 95%-ный ДИ от +0,07 до –0,42 мл) и долю сперматозоидов с нормальной морфологией (средняя разница: –1,87%; 95%-ный И от –0,86 до –2,88%). При сравнении периодического и ежедневного употребления была заметная разница, предполагающая, что умеренное потребление не снижает качество спермы [6]. Condorelli et al. также ретроспективно оценили параметры спермы и уровни гормонов потребителей умеренного количества алкоголя, сравнивая ежедневное употребление (2–3 единицы алкоголя каждый день) и пьющих время от времени (менее 2 раз в неделю во время еды). Результаты показали, что гормональные изменения были значительно более выражены у бесплодных пациентов из группы ежедневно употребляющих алкоголь по сравнению с группой с эпизодическим употреблением [7]. Время до наступления беременности также было значительно выше в тех парах, в которых партнер-мужчина употреблял более 20 единиц алкоголя в неделю [8].

Механизмы пагубного воздействия алкоголя на фертильность еще полностью не изучены. Некоторые авторы сообщают, что мужчины интенсивно употребляющие алкоголь имеют значительно более высокие концентрации лейкоцитов в семенной жидкости. Некоторые исследования показали, что употребление алкоголя отрицательно влияет как на метаболизм тестостерона, так и на сперматогенез. Соотношение между свободным эстрадиолом и свободным тестостероном также изменяется при приеме алкоголя, и было обнаружено, что остановка сперматогенеза все чаще связана с высоким потреблением алкоголя [9]. Рамлау-Хансен и др. также предположил, что на качество спермы потомства мужского пола может также влиять употребление алкоголя во время беременности [10]. Вызванное алкоголем повреждение ДНК в мужских половых клетках, как и при курении сигарет, является следствием высокого уровня активных форм кислорода [11].

Употребление алкоголя отцом может вызвать серьезное повреждение сперматозоидов: два разных когортных исследования сообщают о положительной корреляции между употреблением алкоголя и аномалиями строения сперматозоидов. Выраженность тератозооспермии прогрессивно увеличивается по мере того, как частота употребления алкоголя изменяется от умеренного до тяжелого (у 63% умеренных потребителей (40–80 г этанола/сут) и у 72% тяжелых потребителей (более 80 г этанола/сутки)) [12]. У потребителей алкоголя также наблюдается снижение количества сперматозоидов и повышенная фрагментация ДНК, а также снижение скорости оплодотворения и образования бластоцист [13].

Отцовское употребление алкоголя вызывает опасения по поводу возможных долгосрочных неблагоприятных исходов для будущего поколения, однако когнитивные последствия были исключены в исследовании, посвященном оценке неврологического развития учеников в возрасте от 7 до 11 лет [14]. Аналогичным образом обнадеживающие результаты исключают употребление алкоголя отцом как фактор риска развития различных форм лейкемии [15].

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ НА МЕТАБОЛИЗМ ТЕСТОСТЕРОНА

Согласно Национальному исследованию употребления наркотиков и состояния здоровья, проведенному в США в 2018 г., за предыдущий месяц 55% взрослого населения США употребляли алкоголь, а 26% взрослых употребляли алкоголь несколько дней подряд [16].

Было продемонстрировано, что алкоголь может снижать концентрацию тестостерона в крови, действуя как на тестикулярном, так и на центральном (гипоталамическом и гипофизарном) уровне [17].

С 1980-х годов известно, что этанол и ацетальдегид являются сильными токсинами для клеток Лейдига. Ван Тиль и его коллеги провели исследования как *in vivo*, так и *in vitro*, оценивая влияние алкоголя на функцию клеток

Лейдига [18]. В своем исследовании на людях *in vivo* они оценили гормональный статус лиц, страдающих алкоголизмом, сравнивая его со здоровыми добровольцами, которым давали этанол в количестве, соответствующем пинте (0,47 л) виски в день в течение 30 дней. Они показали, что почти все мужчины-алкоголики имели нормальный или низкий уровень тестостерона и повышенный уровень гонадотропина. У здоровых добровольцев мужского пола уровень тестостерона начал снижаться по сравнению с исходным уровнем после 72 часов приема этанола и через 30 дней достиг уровня, аналогичного таковому у мужчин-алкоголиков, в то время как гонадотропины оставались в пределах нормы [18]. В своих исследованиях на животных *in vivo* они показали, что у крыс, получавших алкоголь, уровень тестостерона снижался вдвое по сравнению с крысами, получавшими изокалорийную пищу без алкоголя [18]. В исследованиях *in vitro* они показали, что яички крыс, перфузированные этанолом и ацетальдегидом, показали снижение выработки и секреции тестостерона в зависимости от дозы. То же явление наблюдалось и в культивируемых клетках Лейдига крыс [18].

Снижение выработки тестостерона клетками Лейдига происходит из-за ингибирующего действия алкоголя на ферменты 3β -гидроксистероиддегидрогеназа и 17-кетостероидредуктаза, которые катализируют соответственно превращение прегненолона в прогестерон и из андростендиона в тестостерон. Прогестерон является предшественником синтеза тестостерона, поэтому его недостаток может привести к снижению выработки тестостерона [19]. Кроме того, алкоголь усиливает выработку свободнорадикальных форм кислорода, которые подавляют экспрессию стероидогенного острого регуляторного белка (StAR), который регулирует лимитирующую стадию биосинтеза стероидных гормонов, а именно транспорт холестерина от внешней к внутренней митохондриальной мембране [20].

Снижение концентрации тестостерона у сильно пьющих зависит от снижения выработки клетками Лейдига, а также от

повышенного метаболизма андрогенов. Было продемонстрировано, что алкоголь индуцирует фермент ароматаза, который катализирует превращение тестостерона в эстрадиол и андростендиона в эстрон [21].

Степень тестикулярной недостаточности у мужчин, злоупотребляющих алкоголем, по-видимому, связана также со степенью поражения печени. В исследовании оценивали уровни тестостерона и эстрадиола у пациентов, разделенных на три группы в зависимости от гистологической тяжести поражения печени: жировые изменения, гепатит и цирроз. Медианные уровни эстрадиола были выше нормального диапазона у мужчин всех трех гистологических категорий. Средние концентрации тестостерона были ниже нормального диапазона у мужчин с гепатитом и циррозом, но не у мужчин с жировым гепатозом. Соотношение тестостерон/ГСПГ было снижено у пациентов с циррозом печени. Кроме того, концентрации эстрадиола и тестостерона показали отрицательную корреляцию с сывороточным альбумином [22].

Хотя хроническое злоупотребление алкоголем вызывает гипогонадизм в основном из-за повреждения яичек, о чем свидетельствует высокий уровень гонадотропинов, обнаруженный у большинства алкоголиков, алкоголь также способен воздействовать на гипоталамо-гипофизарную ось, и его эффекты на центральном уровне более очевидны при остром употреблении. Ида и его коллеги изучали влияние однократного и многократного приема алкоголя на пролактин, лютеинизирующий гормон (ЛГ) и тестостерон в плазме на взрослых здоровых добровольцах мужского пола [23]. Они обнаружили, что пролактин увеличился, а тестостерон снизился через тридцать минут после приема алкоголя, но довольно быстро вернулся к исходному уровню, в то время как уровни ЛГ существенно не изменились. Повторное употребление алкоголя в течение семи вечеров подряд не привело к развитию толерантности к этим гормональным изменениям. Автор предположил, что алкоголь может ингибировать высвобождение гипоталамического дофамина

в гипофизарно-портальную систему, и что гиперпролактинемия может быть частично ответственной за снижение тестостерона после принятия острой алкогольной зависимости [23]. В противном случае при хроническом злоупотреблении алкоголь не влияет на уровень пролактина [23].

Также было высказано предположение о прямом действии алкоголя на уровне гипофиза, приводящем к ингибированию высвобождения ЛГ. На животных моделях было продемонстрировано подавление экспрессии гена β -LH и высвобождения белка из гипофиза после воздействия этанола [24]. Кроме того, алкоголь способен увеличивать дозозависимое высвобождение β -эндорфиноподобных пептидов из гипоталамуса. β -эндорфин, в свою очередь, может подавлять выработку и высвобождение гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) на нейронном уровне и тестостерона из яичек [25]. Наконец, высокий уровень эстрогена, обнаруженный у мужчин-алкоголиков, может оказывать отрицательную обратную связь на высвобождение гонадотропина, способствуя дальнейшему снижению выработки тестостерона с помощью центрального механизма [26].

В недавнем исследовании сравнивались параметры спермы, уровни ЛГ, ФСГ, эстрогена и тестостерона у 66 алкоголиков, свободных от курения и злоупотребления наркотиками, по сравнению с 30 некурящими неалкогольными мужчинами в качестве контрольной группы [24]. Хронический алкоголизм снижает уровень гормона тестостерона, вызывая компенсаторное повышение ЛГ.

Хроническое злоупотребление алкоголем значительно отрицательно сказалось на всех параметрах спермы. ФСГ был повышен у алкоголиков из-за потери функции семенных канальцев. Предыдущие другие исследования показали аналогичные результаты гипогонадизма и снижения сперматогенеза [27–31]. В настоящее время пациентам, обращающимся для оценки фертильности, рекомендуется минимизировать потребление алкоголя.

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ

В 1980-х Ван Тиль и его коллеги получили гистологию яичек у пяти хронических алкоголиков и наблюдали профиль, характеризующийся потерей половых клеток, перитубулярным фиброзом и коллапсом, а также скоплением остаточных клеток Лейдига между аномальными семенными канальцами. Они обнаружили такой же гистологический профиль у крыс, получавших алкоголь [18].

Десять лет спустя проспективные аутопсийные исследования показали, что остановка сперматогенного процесса и синдром «только клеток Сертоли» присутствуют, соответственно, у 50% и 10% лиц, злоупотребляющих алкоголем, соответственно, в то время как менее 20% контрольных лиц, не употребляющих алкоголь, имеют изменения сперматогенеза [32].

Более поздние исследования показали, что уменьшение количества половых клеток яичек у мужчин-алкоголиков происходит из-за активации апоптоза. В яичках мышей индуцированный этанолом апоптоз происходил за счет увеличения экспрессии Fas/Fas-L и p53, усиления соотношения Bax/Bcl-2 и активации каспазы-3 [20].

Гистологические изменения яичек, обнаруженные у сильно пьющих, клинически приводят к значительному снижению количества сперматозоидов, вплоть до азооспермии [33]. В то же время ущерб сперматогенезу, вызванный злоупотреблением алкоголем, кажется обратимым. Клинические отчеты и исследования на животных показали, что спонтанное восстановление сперматогенеза может происходить через 10–12 недель после отмены употребления алкоголя [34–36].

В отличие от злоупотребления алкоголем, умеренное потребление алкоголя не связано с изменением концентрации сперматозоидов [37]. Дозозависимый эффект был продемонстрирован Дженсенем и его коллегами, которые обнаружили прогрессирующее ухудшение количества, концентрации и морфологии сперматозоидов с увеличением количества

потребляемого алкоголя, что более очевидно у пациентов с еженедельным потреблением алкоголя выше 25 единиц [38]. Эта тенденция была недавно подтверждена: Боэри и его коллеги показали, что чрезмерное употребление алкоголя связано с более низкой концентрацией сперматозоидов, чем умеренное употребление алкоголя и / или воздержание. Они также сообщили, что одновременное употребление алкоголя и курения оказывает еще большее пагубное влияние на параметры спермы [39]. Недавний метаанализ оценил связь между потреблением алкоголя и качеством спермы, изучив объединенные данные пятнадцати поперечных исследований, в которых приняли участие 16 395 мужчин. Некоторые данные указывают даже на положительное влияние умеренного употребления алкоголя на качество спермы [40].

Было продемонстрировано, что гомозиготная делеция гена глутатион-S-трансферазы (GST)-M1 увеличивает предрасположенность к развитию алкогольного цирроза печени в ответ на токсические эффекты хронического злоупотребления алкоголем [41]. Аналогичным образом была исследована связь между вызванным алкоголем изменением сперматогенеза человека и генотипом GST-M1. Вскрытие показало, что у сильно пьющих людей с генотипом GST-M1 'null' реже развиваются нарушения сперматогенеза, поэтому авторы предположили, что локус GST-M1 может быть связан с восприимчивостью к вызванному алкоголем повреждению яичек [42].

Состояние белковой недостаточности с дисбалансом или дефицитом питания

может способствовать возникновению нарушений сперматогенеза, а также дефицита тестостерона у мужчин, злоупотребляющих алкоголем. Из-за низкого потребления пищи или чрезмерной потери (например, из-за рвоты или диареи) пациенты-алкоголики могут страдать от нехватки некоторых минералов и микронутриентов, таких как цинк, магний, фолиевая кислота и витамины (A, D, E), относящихся к неферментативной антиоксидантной системе человека. Снижение антиоксидантной защиты подвергает половые клетки разрушительному воздействию окислительного стресса [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкое и умеренное употребление алкоголя, по-видимому, не ухудшает репродуктивную функцию. И, наоборот, у сильно пьющих и страдающих алкоголизмом выработка тестостерона и сперматогенез изменяются множеством механизмов. Алкоголь подавляет некоторые стадии стероидогенеза, увеличивает превращение тестостерона в эстрадиол, вызывая фермент ароматаза, подавляет экспрессию гена β -LH и высвобождение белка из гипофиза, а также подавляет секрецию гипоталамического GnRH за счет увеличения количества β -эндорфин-подобных пептидов. Кроме того, было продемонстрировано, что алкоголь вызывает атрофию яичек и гистологические регрессивные изменения, увеличивает выработку АФК и снижает антиоксидантную защиту яичек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фонд народонаселения Организации объединенных наций (UNFPA). Программа действий. Нью-Йорк. URL: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/programme_of_action_Web%20ENGLISH.pdf. (Дата обращения: 27.04.2020).
2. Европейское бюро всемирной организации здравоохранения. Отцовство и аспекты, связанные со здоровьем. [Интернет]. Копенгаген. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/69011/E91129.pdf. (Дата обращения: 27.04.2020).
3. Soubry A. POHaD: Why we should study future fathers. // *Environ Epigenet* // – 2018. – № 4. – С: dvy007.
4. Tokhi M. [et al]. Involving men to improve maternal and newborn health: a systematic review of the effectiveness of interventions // *PLoS One*. – 2018. – № 13. – P. e0191620.

5. Li Y. [et al]. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. // *Fertil Steril.* – 2011. – Vol. 95. – № 1. – P. 116–23.
6. Ricci E. [et al]. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis // *Reprod Biomed Online.* – 2017. – Vol. 34. – № 1. – P. 38–47.
7. Calogero A.E., Vicari E., La Vignera S. Chronic consumption of alcohol and sperm parameters: our experience and the main evidences. // *Andrologia.* – 2015. – Vol. 47. – № 4. – P. 368–79.
8. Hassan M.A., Killick S.R. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. // *Fertil Steril.* – 2004. – Vol. 81. – № 2. – P. 384–92.
9. Hansen M.L. [et al]. Does last week's alcohol intake affect semen quality or reproductive hormones? A cross-sectional study among healthy young Danish men. // *Reprod Toxicol.* – 2012 – Vol. 34. – № 3. – P. 457–62.
10. Ramlau-Hansen C.H. [et al]. Maternal alcohol consumption during pregnancy and semen quality in the male offspring: two decades of follow-up. // *Hum Reprod.* – 2010. – Vol. 25. – № 9. – P. 2340–5.
11. Aboulmaouahib S. [et al]. Impact of alcohol and cigarette smoking consumption in male fertility potential: Looks at lipid peroxidation, enzymatic antioxidant activities and sperm DNA damage. // *Andrologia.* – 2018. – Vol. 50. – № 3. – P. e12926.
12. Gaur D.S., Talekar M.S., Pathak V.P. Alcohol intake and cigarette smoking: impact of two major lifestyle factors on male fertility. // *Indian J Pathol Microbiol.* – 2010. – № 53. – P. 35–40.
13. Borges E. Jr. [et al]. Paternal lifestyle factors in relation to semen quality and in vitro reproductive outcomes. // *Andrologia.* – 2018. – № 50. – P. e13090.
14. Alati R. [et al]. Effect of prenatal alcohol exposure on childhood academic outcomes: contrasting maternal and paternal associations in the ALSPAC study. // *PLoS One.* – 2013. – № 8. – P. e74844.
15. Karalexi M.A. [et al]. Parental alcohol consumption and risk of leukemia in the offspring: a systematic review and meta-analysis. // *Eur J Cancer Prev.* – 2017. – № 26. – P. 433–441.
16. Управление служб по борьбе со злоупотреблением психоактивными веществами и психическому здоровью. Ключевые показатели психического здоровья и употребления психоактивных веществ в США: результаты Национального исследования употребления наркотиков и здоровья 2018 г. [Интернет]. Роквилл, Мэриленд: Центр статистики и качества поведенческого здоровья, Управление наркологической и психиатрической помощи; 2019. URL: <https://www.samhsa.gov/data>
17. La Vignera S. [et al]. Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. // *Asian J Androl.* – 2013. – Vol. 15. – № 2. – P. 221–5.
18. Thiel D.H. [et al]. Ethanol, a Leydig cell toxin: evidence obtained in vivo and in vitro. // *Van Pharmacol Biochem Behav.* – 1983. – Vol. 18, Suppl 1. – P. 317–23.
19. Muthusami K.R., Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. // *Fertil Steril.* – 2005. – Vol. 84. – № 4. – P. 919–24.
20. Jana K. [et al]. Ethanol induces mouse spermatogenic cell apoptosis in vivo through over-expression of Fas/Fas-L, p53, and caspase-3 along with cytochrome c translocation and glutathione depletion. // *Mol Reprod Dev.* – 2010. – Vol. 77. – № 9. – P. 820–33.
21. Gordon G.G. [et al]. The effect of alcohol ingestion on hepatic aromatase activity and plasma steroid hormones in the rat. // *Metabolism.* – 1979. – Vol. 28. – № 1. – P. 20–4.
22. Burra P. [et al]. Severity of alcoholic liver disease and markers of thyroid and steroid status. // *Postgrad Med J.* – 1992. – Vol. 68. – № 804. – P. 804–10.
23. Ida Y. [et al]. Effects of acute and repeated alcohol ingestion on hypothalamic-pituitary-gonadal and hypothalamic-pituitary-adrenal functioning in normal males. // *Drug Alcohol Depend.* – 1992. – Vol. 31. – № 1. – P. 57–64.
24. Emanuele M.A., Emanuele N.V. Alcohol's effects on male reproduction. // *Alcohol Health Res World.* – 1998. – Vol. 22. – № 3. – P. 195–201.
25. Gianoulakis C. Characterization of the effects of acute ethanol administration on the release of beta-endorphin peptides by the rat hypothalamus. // *Eur J Pharmacol.* – 1990. – Vol. 180. – № 1. – P. 21–9.
26. Muthusami K.R., Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. // *Fertil Steril.* – 2005. – № 84. – P. 919–24. DOI:10.1016/j.fertnstert.2005.04.025
27. Sengupta S.N. [et al]. Pituitary gonadal functioning in male alcoholics in an Indian psychiatric hospital. // *Alcohol.* – 1991. – № 26. – P. 47–51.
28. Heinz A. [et al]. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis, prolactin, and cortisol in alcoholics during withdrawal and after three weeks of abstinence: comparison with healthy control subjects. // *Psychiatry Res.* – 1995. – № 56. – P. 81–95. DOI:10.1016/0165-1781(94)02580-C.
29. Lindholm J. [et al]. Pituitary-testicular function in patients with chronic alcoholism. // *Eur J Clin Invest.* – 1978. – № 8. – P. 269–72. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1978.tb00840.x
30. Van Thiel D.H. [et al]. Effects of ethanol on endocrine cells: testicular effects. // *Ann N Y Acad Sci.* – 1987. – № 492. – P. 287–302. DOI:10.1111/j.1749-6632.1987.tb48682.x.
31. Gümüş B. [et al]. Effect of long-term alcohol abuse on male sexual function and serum gonadal hormone levels. // *Int Urol Nephrol.* – 1998. – № 30. – DOI:755-9. 10.1007/BF02564864
32. Pajarinen J.T, Karhunen P.J. [et al]. Spermatogenic arrest and 'Sertoli cell-only' syndrome – common

- alcohol-induced disorders of the human testis. // *Int J Androl.* – 1994. – Vol. 17. – № 6. – P. 292–9.
33. *Anderson R.A., Jr., Willis B.R., Oswald C.* Spontaneous recovery from ethanol-induced male infertility. // *Alcohol.* – 1985. – № 2. – P. 479–484. DOI: 10.1016/0741-8329(85)90119-3.
 34. *Vicari E. [et al].* A case of reversible azoospermia following withdrawal from alcohol consumption. // *J Endocrinol Investig.* – 2002. – № 25. – P. 473–476. DOI: 10.1007/BF03344041.
 35. *Sermondade N. [et al].* Progressive alcohol-induced sperm alterations leading to spermatogenic arrest, which was reversed after alcohol withdrawal. // *Reprod. Biomed. Online.* – 2010. – № 20. – P. 324–327. DOI: 10.1016/j.rbmo.2009.12.003.
 36. *Guthauser B. [et al].* Chronic excessive alcohol consumption and male fertility: A case report on reversible azoospermia and a literature review. // *Alcohol.* – 2014. – № 49. – P. 42–44. DOI: 10.1093/alcalc/agt133.
 37. *Jensen T.K. [et al].* Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA. // *Hum Reprod.* – 2014. – Vol. 29. – № 8. – P. 1801–9.
 38. *Jensen T.K. [et al].* Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. // *BMJ Open.* – 2014. – № 4. – № 9. – P. e005462.
 39. *Boeri L.* Heavy cigarette smoking and alcohol consumption are associated with impaired sperm parameters in primary infertile men. // *Asian J Androl.* – 2019. – Vol. 21. – № 5. – P. 478–485.
 40. *Ricci E. [et al].* Alcohol intake and semen variables: cross-sectional analysis of a prospective cohort study of men referring to an Italian Fertility Clinic. // *Andrology.* – 2018. – Vol. 6. – № 5. – P. 690–696.
 41. *Savolainen V.T. [et al].* Glutathione-S-transferase GST M1 "null" genotype and the risk of alcoholic liver disease. // *Alcohol Clin Exp Res.* – 1996. – Vol. 20. – № 8. – P. 1340–5.
 42. *Pajarinen J. [et al].* Glutathione S-transferase-M1 'null' genotype and alcohol-induced disorders of human spermatogenesis. // *Int J Androl.* – 1996. – Vol. 19. – № 3. – P. 155–63.
 43. *Condorelli R.A. [et al].* Chronic consumption of alcohol and sperm parameters: our experience and the main evidences. // *Andrologia.* – 2015. – Vol. 47. – № 4. – P. 368–79.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Аполихин Олег Иванович – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по репродуктивному здоровью мужчин, г. Москва, Россия.

Oleg I. Apolikhin – D.Sc. (Medicine), Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director of the N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, chief specialist of the Ministry of Health of Russia on male reproductive health, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0003-0206-043X. E-mail: apolikhin.oleg@gmail.com

Красняк Степан Сергеевич – научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия.

Stepan S. Krasnyak – Department of andrology and human reproduction of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0001-9819-6299. E-mail: krasnyakss@mail.ru