



Роль окислительного стресса в патогенезе мужского бесплодия

И.В. Баженов, Е.С. Филиппова

Адрес для переписки: Екатерина Сергеевна Филиппова, filippova.cat@yandex.ru

В мире около 48,5 млн бесплодных пар. Доля мужского фактора в бесплодном браке отличается в разных странах и колеблется от 20 до 70% в зависимости от региона проживания. Важным патогенетическим механизмом снижения мужской фертильности является окислительный стресс, возникающий при нарушении баланса между количеством активных форм кислорода и концентрацией антиоксидантов в сперме. Свободные радикалы кислорода вызывают перекисное окисление липидов в мембранах сперматозоидов и фрагментацию ДНК. Это приводит к нарушению морфологии и подвижности сперматозоидов, снижает вероятность зачатия и увеличивает риск самопроизвольного аборта в ранние сроки беременности. Прием антиоксидантных комплексов позволяет минимизировать последствия окислительного стресса и улучшить качество эякулята. Например, клиническая эффективность сбалансированного комплекса для улучшения сперматогенеза Андродоз доказана в целом ряде отечественных исследований последних лет. Прием антиоксидантов показан пациентам с идиопатической астенотератозооспермией как при планировании естественной беременности, так и при подготовке к использованию вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: мужское бесплодие, окислительный стресс, антиоксидантная терапия

Введение

В мире около 48,5 млн бесплодных пар. Доля мужского фактора в бесплодном браке отличается в разных странах и колеблется от 20 до 70% в зависимости от региона проживания. Процент бесплодных мужчин составляет от 2,5 до 12% [1].

Мужское бесплодие может быть вызвано различными факторами: генетическими аномалиями, ги-

погонадизмом, крипторхизмом, варикоцеле, инфекциями, аутоиммунными и системными заболеваниями, раком яичек и др. Однако в 30–40% случаев этиологию нарушений сперматогенеза установить не удается и состояние расценивается как идиопатическая олигоастенотератозооспермия.

Одной из установленных причин снижения фертильности спермы является окислительный стресс.

Известно, что различные параметры спермы, такие как количество, подвижность и морфология сперматозоидов, чувствительны к действию свободных радикалов [2]. Активные формы кислорода (АФК) в норме образуют сами сперматозоиды, и АФК играют важную физиологическую роль в механизмах капацитации и акросомной реакции, то есть необходимы для проникновения сперматозоида в яйцеклетку. Наряду с образованием АФК непрерывно происходит их деактивация антиоксидантами, содержащимися в семенной плазме, что обеспечивает баланс между оксидантной и антиоксидантной системами в семявыносящих путях. Нарушение баланса неизбежно ведет к ухудшению фертильности. Сперматозоиды более чувствительны к окислительному стрессу, чем другие клетки, вследствие маленького объема цитоплазмы, низкой концентрации антиоксидантов и большого количества полиненасыщенных жирных кислот, легко подвергающихся перекисному окислению. Кроме того, структура сперматозоидов такова, что антиоксидантные ферменты оказываются неспособными защитить клеточную мембрану на уровне хвоста и акросомы [2].

Инкубация сперматозоидов под высоким давлением кислорода приводит к уменьшению их количества и подвижности, добавление к культуре клеток каталазы предотвращает данный эффект [3]. Обладая высокой окислительной способностью, АФК вы-



зывают повреждение различных компонентов клеточной стенки и органелл сперматозоида, особенно липидных, белковых молекул, а также ДНК. Среди наиболее значимых негативных эффектов взаимодействия АФК с половыми клетками – перекисное окисление липидов и повреждение ДНК [4]. Исследования генетического материала сперматозоидов у пациентов с тератозооспермией доказывают высокий уровень фрагментации ДНК на фоне повышенного содержания АФК в образцах эякулята [5]. Вызванное окислительным стрессом нарушение структуры ДНК у бесплодных мужчин встречается в 100 раз чаще, чем у фертильных. Кроме того, в ряде исследований продемонстрировано, что уровень АФК повышен в эякуляте мужчин, чьи партнерши имели в анамнезе выкидыши [6].

Факторы, индуцирующие окислительный стресс и негативно влияющие на сперматогенез

Целый ряд факторов может отрицательно сказываться на сперматогенезе, вызывая окислительный стресс.

Воспаление

Источниками образования АФК в сперме, кроме самих сперматозоидов, являются лейкоциты [7]. Лейкоцитоспермия и значительная доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК часто наблюдаются одновременно [8]. В условиях хронического воспаления активированные лейкоциты начинают вырабатывать АФК, концентрации которых могут в 1000 раз превышать количество свободных радикалов, продуцируемых самими сперматозоидами [9]. Назначение антибактериальной терапии даже при незначительной лейкоцитоспермии ($0,2-1/10^6$ в 1 мл) существенно повышало вероятность наступления спонтанной беременности [10].

Инфекция также приводит к существенному снижению выработки тестостерона и угнетению сперматогенеза в яичках. J.A. Allen

и соавт. доказали, что в основе этого процесса лежит окислительный стресс. У мышей воспаление, индуцированное интраперитонеальным введением липополисахарида, повышает уровень АФК, что вызывает стимуляцию перекисного окисления в мембранах клеток Лейдига и нарушает стероидогенез [11].

Перекрыт яичка

Перекрыт яичка – редкое заболевание, встречающееся преимущественно в детском и пубертатном периоде и приводящее к ухудшению качества спермы в зрелом возрасте у 35% пациентов. Нарушение кровоснабжения вызывает в ткани яичка усиленное продуцирование оксида азота и пероксида водорода, перекисное окисление липидов, снижение концентрации антиоксидантов и стимулирует апоптоз [12]. Даже короткий, менее трех часов, период ишемии сопровождается окислительным стрессом, уменьшением уровня глутатиона и нарушением морфологии сперматозоидов. Если перекрыт не ликвидирован в течение трех-четырех часов, это может привести к постепенному уменьшению яичка в размерах [3]. Повреждение тестикулярной ткани при перекрыте яичка может быть сведено к минимуму за счет перорального приема антиоксидантов, в частности селена, ресвератрола, L-карнитина, фенилэтилового эфира кофейной кислоты, экстракта чеснока (*Allium sativum*) и др. [13].

Повышение температуры в мошонке
Любые факторы, вызывающие повышение температуры яичек, ассоциированы с окислительным стрессом. Кроме того, высокая температура деактивирует антиоксидантные ферменты – каталазу и супероксиддисмутазу. Культивирование созревающих сперматозоидов при повышенной температуре сопровождается нарастанием концентрации АФК и усилением апоптоза. Добавление каталазы предотвращает клеточную гибель за счет снижения уровня пероксида водорода [14].

Варикоцеле

В ряде исследований продемонстрировано, что варикоцеле вызывает окислительный стресс и ассоциируется с увеличенной продукцией АФК сперматозоидами, высоким уровнем фрагментации ДНК и низким содержанием антиоксидантов в сперме [15, 16].

Диабет

В экспериментах на животных моделях доказано, что диабет приводит к окислительному стрессу в яичках за счет увеличения продукции АФК. Повреждение генетического материала сперматозоидов в условиях окислительного стресса влечет за собой снижение фертильности и увеличивает частоту гибели плода. Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с сахарным диабетом выше, чем у их сверстников без диабета [17].

Гипертиреоз

Окислительный стресс в яичках на фоне гипертиреоза связан с усилением митохондриальной активности и одновременным высвобождением электронов из митохондриальной электрон-транспортной цепи вследствие усиленной выработки тироксина [18]. Клинические исследования показали, что повышение уровня гормонов щитовидной железы сопровождается ухудшением качества спермы, особенно снижением подвижности сперматозоидов [19]. Осложнения, обусловленные гипертиреоз-индуцированным окислительным стрессом, могут быть нивелированы приемом антиоксидантов, например мелатонина [20].

Токсины

Токсины, содержащиеся в окружающей среде, могут провоцировать окислительный стресс и вызывать нарушения сперматогенеза. В эксперименте на мышах доказано, что пестициды, в частности гексахлорциклопексан, значительно увеличивают продукцию АФК сперматозоидами, приводят к поражению зародышевых клеток и индуци-



руют апоптоз [21]. Аналогичным действием обладают промышленные загрязнители, например нонилфенол и 1,3-динитробензол. Метоксиэтанол, использующийся в качестве растворителя в составе красок, эмалей, масел и тормозной жидкости, может стать причиной развития в яичках окислительного стресса и привести к атрофии [22]. Высокие концентрации тяжелых металлов (например, кадмия и железа) также индуцируют окислительный стресс в ткани яичек [23]. Курение стимулирует избыточное образование АФК во всех тканях организма, в том числе яичках, что в сочетании с прямым токсическим действием на сперматогенез ведет к мужскому бесплодию [24].

Ионизирующая радиация

Яички чувствительны к рентгеновскому излучению, в том числе из-за того, что облучение ассоциировано с окислительным стрессом. Замечено, что не все клетки в тестикулярной ткани одинаково восприимчивы к действию рентгеновских лучей. Наиболее устойчивы клетки Сертоли и Лейдига за счет более высокой концентрации антиоксидантов [25].

Возраст

Согласно результатам многочисленных исследований, по мере старения в организме вырабатывается все меньше ферментных и неферментных антиоксидантов, что усиливает окислительный стресс, в том числе в яичках. Качество и количество сперматозоидов с возрастом снижаются [26].

Борьба с окислительным стрессом

АФК, продуцируемые лейкоцитами и сперматозоидами, оказывают фатальное действие на функцию спермиев у бесплодных мужчин. Поэтому АФК, образующиеся в сперме, должны постоянно инактивироваться, чтобы их уровень оставался низким, но в то же время достаточным для нормального функционирования клеток. Антиоксиданты могут быть эндогенными и экзогенными. Эндогенные подразделяются на

ферментные, такие как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, и неферментные, например глутатион, витамин Е, витамин А, витамин С, таурин, коэнзим Q₁₀ и L-карнитин. Экзогенные антиоксиданты (витамины Е и С, каротиноиды) поступают в организм с пищей [27].

Применение пероральных антиоксидантов выражено снижает индекс фрагментации ДНК, в том числе в условиях окислительного стресса. Если окислительный стресс участвует в этиологии повреждений ДНК, то антиоксидантная терапия должна быть частью лечения [28].

В Кохрановский обзор (2014) были включены 48 исследований с участием 4179 субфертильных мужчин. Сравнивалась эффективность приема монокомпонентных или комбинированных антиоксидантов с плацебо, отсутствием лечения или применением другого антиоксиданта. Ожидаемая частота наступления клинической беременности партнерш субфертильных мужчин, которые не принимали антиоксиданты, составила шесть случаев из 100 по сравнению с 11–28 случаями из 100 среди мужчин, принимавших антиоксиданты. Ожидаемый уровень живорождений для субфертильных мужчин в группе плацебо или без терапии составил пять из 100 по сравнению с мужчинами, принимавшими антиоксиданты, – 10–31 из 100 [29].

В антиоксидантной терапии нуждаются мужчины в парах, не только планирующих естественную беременность, но и готовящихся к зачатию с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Это связано с тем, что АФК, присутствующие в эякуляте в естественных условиях, становятся причиной окислительного стресса при применении методов вспомогательных репродуктивных технологий. Усиленное образование АФК наблюдается при криоконсервации и оттаивании эякулята, воздействии факторов внешней и культуральной среды. Инкубационный пери-

од тоже способствует накоплению свободных радикалов [30]. Концентрация кислорода в культуральной среде до 20 раз выше таковой в женском репродуктивном тракте. Повышенные уровни АФК ассоциируются с нарушениями развития бластоцисты и частотой оплодотворений [31].

М.А. Baker и соавт. выявили отрицательную корреляцию между повышенным уровнем АФК в сперме и частотой оплодотворений, качеством эмбрионов и достижением клинических беременностей [32].

К. Tremellen и соавт. обнаружили достоверную связь между приемом антиоксидантов и частотой живорождений в парах, проходящих программы экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку [33]. В настоящее время при лечении идиопатического мужского бесплодия преимущество отдается комбинациям пероральных антиоксидантов, что позволяет усилить клинический эффект.

Р. Gharagozloo и соавт. обнаружили, что комбинация L-карнитина (500 мг), фолиевой кислоты (450 мкг), витамина С (60 мг), ликопина (10 мг), селена (55 мкг), витамина Е (200 мг), цинка (10 мг) значительно уменьшает уровень 8-гидроксидеоксигуанозина, маркера повреждения ДНК, в сперматозоидах мышей [4].

Влияние комбинированного приема витамина С (100 мг), витамина Е (100 мг), фолиевой кислоты (500 мкг), цинка (25 мг), селена (100 мкг), N-ацетилцистеина (50 мг), L-карнитина (300 мг), цитруллина (300 мг), ликопина (4 мг) и коэнзима Q₁₀ (15 мг) на качество спермы изучено на 147 пациентах. Было продемонстрировано значимое увеличение концентрации, подвижности и улучшение морфологии сперматозоидов [34].

Р. Gopinath и соавт. в плацебо-контролируемом исследовании доказали эффективность и безопасность применения у мужчин с астенотератозооспермией комбинированного антиоксидантного препарата (в его состав вхо-



дили 50 мг коэнзима Q_{10} , 500 мг L-карнитина, 2,5 мг ликопина и 12,5 мг цинка) [35].

К. Tremellen и соавт. провели проспективное рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое исследование на 60 парах с мужским фактором бесплодия. Мужчины принимали один раз в сутки капсулу комбинированного препарата, содержащего 400 МЕ витамина Е, 50 мг витамина С, 6 мг ликопина, 25 мг цинка, 25 мкг селена, 5 мг фолиевой кислоты и 1000 мг чеснока, либо плацебо. В группе, получавшей антиоксидантный комплекс, клиническая беременность была достигнута в 38,5% случаев, в группе плацебо – в 16% случаев [33]. Одним из наиболее хорошо изученных комплексных антиоксидантов на российском рынке является АндроДоз. К настоящему времени накоплен большой отечественный опыт его использования в лечении идиопатического мужского бесплодия: завершено 11 опытов применения с участием 696 пациентов.

В российском многоцентровом открытом исследовании через три месяца от начала приема АндроДоза отмечено статистически значимое повышение общего количества активно подвижных сперматозоидов (А + В). По окончании терапии количество патологических форм сперматозоидов снизилось на 26,32% ($p = 0,0001$), причем данный показатель нормализовался у 100% пациентов с исходным критическим увеличением ($> 96\%$ патологических форм). По завершении курса 87,6% пациентов расценили эффект от проведенной терапии как хороший и выраженный [36]. Согласно результатам, полученным Е.С. Дендеберовым и И.В. Виноградовым (2014), прием АндроДоза в течение трех месяцев пациентами с идиопатической патоспермией приводил к увеличению объема эякулята на 45,7%, концентрации сперматозоидов на 18,5%, общей их подвижности на 33,7%, активной подвижности на 38,4% и количес-

тва морфологически нормальных форм на 50% [37].

Назначение АндроДоза мужчинам с идиопатической патоспермией, по данным С.Д. Дорофеева и соавт. (2015), позволило через полтора месяца приема достичь увеличения объема эякулята, концентрации сперматозоидов, количества подвижных и морфологически нормальных форм сперматозоидов [38].

А.Ю. Цуканов (2016) показал, что применение комплекса АндроДоз у здоровых мужчин оказало значимый положительный эффект на показатели эякулята, повышая вероятность зачатия. В сравнении с контрольной группой выявлены статистически значимые различия по следующим показателям: объем эякулята, концентрация сперматозоидов, доли жизнеспособных сперматозоидов и сперматозоидов с поступательным движением, а также количество патологических форм сперматозоидов [39].

В исследовании В.А. Божедомова и соавт. (2016) через полтора месяца приема комплекса АндроДоз у 2/3 пациентов наблюдалось значимое уменьшение повреждения ДНК сперматозоидов. Статистически значимо уменьшилась выраженность окислительного стресса, о чем свидетельствовало уменьшение продукции АФК отмытыми сперматозоидами в 70% случаев ($p < 0,05$) в среднем по группе более чем в два раза [40]. Высокая эффективность достигнута за счет оптимального подбора компонентов, входящих в состав комплекса.

L-карнитин. Антиоксидант, который играет решающую роль в метаболизме жиров в качестве кофермента. Витамин содержится почти во всех клетках организма, отвечает за транспорт жирных кислот в митохондрии и использование их в качестве источника энергии. Основные пищевые источники карнитина – мясо, рыба, молоко и молочные продукты. Концентрация L-карнитина в придатках яичек в 2000 раз превышает его концентрацию в плазме крови [41]. Карнитин по-

вышает клеточную энергию в митохондриях, защищает мембраны сперматозоидов и ДНК от индуцированного АФК апоптоза [42]. S.D. Haseen Ahmed и соавт. установили, что содержание левокарнитина в сперме бесплодных мужчин ниже такового у мужчин контрольной группы. Кроме того, обнаружена выраженная корреляция между уровнем карнитина и количеством, подвижностью и концентрацией сперматозоидов [43].

Как продемонстрировали А. Lenzi и соавт. в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, прием 2 г L-карнитина и 1 г ацетил-L-карнитина в сутки в течение шести месяцев позволил добиться значимого улучшения всех параметров спермограммы [44].

L-аргинин. Биологически активный изомер условно незаменимой аминокислоты аргинина. Белки семенной жидкости почти на 80% состоят из L-аргинина, и его дефицит может приводить к нарушению сперматогенеза и бесплодию. L-аргинин усиливает сперматогенез, участвует в упаковке ДНК сперматозоидов [45]. Кроме того, L-аргинин играет роль в регуляции эректильной функции. Будучи предшественником оксида азота, поддерживает хороший ток крови в мужских половых органах, способствует нормализации эрекции [46].

Коэнзим Q_{10} (убихинон). Неферментный антиоксидант, защищающий мембраны клеток от перекисного окисления липидов. Содержится в мясе, соевом масле, сардинах, арахисе. Присутствует в семенной плазме, выполняя важные метаболическую и антиоксидантную функции. Показана прямая корреляция концентрации коэнзима Q_{10} и параметров эякулята. Концентрация коэнзима Q_{10} снижена при азооспермии и варикоцеле [47].

В нескольких крупных плацебоконтролируемых исследованиях продемонстрировано, что коэнзим Q_{10} при приеме 200–300 мг/сут в течение 26 недель способствовал увеличению коли-



чества, качества и подвижности сперматозоидов [48].

L-карнозин. Водорастворимый антиоксидант, который усиливает эффект жирорастворимых антиоксидантов, например альфа-токоферола [49]. В эксперименте нейтрализует тяжелые металлы, предотвращает отравление организма различными токсинами [50]. Защищает репродуктивную систему от вредных воздействий, стимулирует сперматогенез и улучшает подвижность сперматозоидов. Благодаря антиапоптозному эффекту предотвращает дисфункцию яичек, вызванную гамма-облучением, восстанавливая сперматогенез [51].

Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra*). Корни и корневища солодки содержат глицирризиновую кислоту и флавоноиды, оказывающие противовирусное, противогрибковое, противовоспалительное, противоаллергическое, иммуномодулирующее, тонизирующее действие [52]. Глицирризиновая кислота подавляет активность тромбина, в том числе присутствующего в сперме и участвующего в процессе ее сгущения, обладает муколитическим действием и обеспечивает разжижение и увеличение объема эякулята [53]. Благодаря мощному антиоксидантному эффекту способствует снижению фрагментации ДНК клеток [54].

Цинк (Zn). Играет ключевую роль в процессах развития яичек, стероидогенезе, синтезе и секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, формировании и созревании сперматозоидов, акросомной реакции и оплодотворении. Цинк встраивается в хроматин сперматозоида во время сперматогенеза на начальной стадии компактизации ядра. Одно из первых проявлений дефицита цинка – блокирование созревания сперматозоидов еще до стадии элонгированных сперматид [55].

Хроматин свежееякулированных сперматозоидов стабилизируется при помощи солевых мостиков, в которых цинк связывает тиоль-

ные группы протаминов и гистидин, предотвращая их окисление. Этот тип солевого мостика противодействует деконденсации хроматина под воздействием среды в пробирке. Частичный дефицит или преждевременный вывод цинка из эякулята одновременно с частичной деконденсацией хроматина «оголяет» ДНК перед повреждающими факторами [56]. По данным Всемирной организации здравоохранения, около трети населения планеты испытывает дефицит цинка, что обуславливает потребность в его пероральном приеме. Лактат цинка, содержащийся в добавке Андродоз, – молочнокислая форма цинка, наиболее легко усваиваемая в пищеварительном тракте.

Витамин Е (токоферол). Предотвращает повреждение клеточных стенок, нейтрализуя пероксид водорода и другие АФК. Необходим для роста новых клеток, нормального функционирования иммунной системы. Доказано, что прием витамина Е снижает коэффициент окислительного стресса в ткани яичек, повышает подвижность сперматозоидов и положительно влияет на их способность проникать в яйцеклетку [57]. Витамин Е проявляет синергизм с ретинолом и селеном [58].

Витамин А (ретинол). Важное звено антиоксидантной системы, защищает клеточные мембраны от окисления, влияет на синтез белков и поддерживает репродуктивную функцию, участвует в дифференцировке половых клеток. Витамин А в семенной жидкости нужен для нормального сперматогенеза и поддержания подвижности сперматозоидов. Кроме того, витамин А улучшает усвоение цинка и усиливает его антиоксидантное действие [59].

Селен (Se). В настоящее время практически все антиоксидантные комплексы для повышения мужской фертильности содержат селен, что оправдано клиническими исследованиями. Селен важен для метаболизма тестос-

терона и входит в состав митохондриальной капсулы сперматозоида. Применение селена субфертильными пациентами статистически значительно повышало подвижность сперматозоидов [60]. Селен также препятствует окислительному повреждению ДНК сперматозоидов. В эксперименте на мышинной модели частота экстракорпорального оплодотворения была на 67% ниже при использовании спермы с алиментарным дефицитом селена. Авторы пришли к выводу, что дефицит этого микроэлемента связан с индуцированием окислительного стресса и дальнейшей конденсацией хроматина [61]. Получены экспериментальные данные о том, что дефицит селена по отцовской линии во время зачатия может ассоциироваться с пролиферацией клеток и повышенным риском рака молочной железы у женского потомства. Комплекс Андродоз содержит селен в органической форме (Витасил-Se (селен)-С), что обеспечивает постепенное его всасывание в кишечнике без резких подъемов концентрации в крови и риска передозировки [62].

Возможность совмещения жирорастворимых и водорастворимых антиоксидантных компонентов в составе Андродоза обеспечена технологией микрокапсулирования ActiRelease, которая применяется в производстве жирорастворимых субстанций Андродоза (коэнзима Q₁₀, витаминов Е и А). Технология позволяет разделить активные ингредиенты на микроскопические наночастицы, что в сочетании с особой полисахаридной матрицей обеспечивает водорастворимость, стабильность и оптимальную концентрацию компонентов состава Андродоза, а также равномерное замедленное высвобождение активных веществ в организме [63].

Опасность переизбытка антиоксидантов

АФК в физиологических концентрациях играют важную роль,

ГОТОВИТЬСЯ К БЕРЕМЕННОСТИ — ЭТО ПО-МУЖСКИ!



АНДРОДОЗ — СБАЛАНСИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

- Способствует улучшению репродуктивной функции у мужчин
- Повышает концентрацию и подвижность сперматозоидов
- Может использоваться при подготовке к зачатию



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Витамер», 129110, г. Москва, Орлово-Давыдовский пер., д. 1, пом. III (адрес производства: Владимирская обл., г. Петушки, ул. Совхозная, д. 11). ООО НПО «ФармВИЛАР», 249096, Калужская область, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д. 115. МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, Бокс №459, тел. +7 (831) 278-80-88, факс: +7 (831) 430-72-13. Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.11.003.E.001623.04.17 от 04.04.2017 г. Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Реклама



участвуя в процессах капацитации, гиперактивации, акросомной реакции и взаимодействия с ооцитом. В связи с этим недостаточное количество АФК на фоне переизбытка антиоксидантов также может стать причиной дисбаланса и снижения фертильности эякулята.

Инкубация эмбриональных клеток при низких концентрациях H_2O_2 стимулирует пролиферацию, в то время как воздействие более высоких концентраций приводит к дифференциации или апоптозу [64].

Несбалансированные антиоксидантные комплексы и применение антиоксидантов в дозах, превышающих физиологические, могут вызвать чрезмерную элиминацию свободных радикалов, что негативно скажется на про-

цессе созревания сперматозоидов и оплодотворении. Например, прием витамина С длительно или в высоких дозах весьма неоднозначно влияет на сперматогенез. Витамин С способен оторвать все дисульфидные связи белков, способствуя их денатурации, что приведет к окислению мембран в фазах I и III сперматогенеза и неправильной упаковке ДНК [65].

Кроме того, следует избегать добавок с железом и медью, если не установлен выраженный дефицит этих элементов, поскольку они усиливают выработку свободных радикалов (реакции Габера – Вейса и Фентона) [66].

Селен в высоких концентрациях может вытеснять цинк и влиять на процессы метилирования

ДНК, нарушая, таким образом, генетическую стабильность. Согласно G. Bleau и соавт., концентрация селена в семенной плазме должна быть в строгом диапазоне от 50 до 70 нг/мл. Переизбыток элемента приводит к уменьшению подвижности и более высокой частоте возникновения астенозооспермии с последующим ростом частоты выкидышей [67].

Заключение

Окислительный стресс – один из ведущих факторов в патогенезе олигоастенотератозооспермии. Использование сбалансированных антиоксидантных комплексов позволяет уменьшить негативные последствия повышенной секреции АФК и улучшить качество эякулята. 🌐

Литература

1. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015. Vol. 13. ID 37.
2. Saleh R.A., Agarwal A. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice // *J. Androl.* 2002. Vol. 23. № 6. P. 737–752.
3. Aitken R.J., Clarkson J.S. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa // *J. Reprod. Fertil.* 1987. Vol. 81. № 2. P. 459–469.
4. Gharagozloo P., Gutiérrez-Adán A., Champroux A. et al. A novel antioxidant formulation designed to treat male infertility associated with oxidative stress: promising preclinical evidence from animal models // *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31. № 2. P. 252–262.
5. Lewis S.E., Simon L. Clinical implications of sperm DNA damage // *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2010. Vol. 13. № 4. P. 201–207.
6. Tarozzi N., Bizzaro D., Flamigni C., Borini A. Clinical relevance of sperm DNA damage in assisted reproduction // *Reprod. Biomed. Online*. 2007. Vol. 14. № 6. P. 746–757.
7. Whittington K., Ford W.C. Relative contribution of leukocytes and of spermatozoa to reactive oxygen species production in human sperm suspensions // *Int. J. Androl.* 1999. Vol. 22. № 4. P. 229–235.
8. Fariello R.M., Del Giudice P.T., Spaine D.M. et al. Effect of leukocytospermia and processing by discontinuous density gradient on sperm nuclear DNA fragmentation and mitochondrial activity // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2009. Vol. 26. № 2–3. P. 151–157.
9. Plante M., de Lamirande E., Gagnon C. Reactive oxygen species released by activated neutrophils, but not by deficient spermatozoa, are sufficient to affect normal sperm motility // *Fertil. Steril.* 1994. Vol. 62. № 2. P. 387–393.
10. Hamada A., Agarwal A., Sharma R. et al. Empirical treatment of low-level leukocytospermia with doxycycline in male infertility patients // *Urology*. 2011. Vol. 78. № 6. P. 1320–1325.
11. Allen J.A., Diemer T., Janus P. et al. Bacterial endotoxin lipopolysaccharide and reactive oxygen species inhibit Leydig cell steroidogenesis via perturbation of mitochondria // *Endocrine*. 2004. Vol. 25. № 3. P. 265–275.
12. Anderson J.B., Williamson R.C. Fertility after torsion of the spermatic cord // *Br. J. Urol.* 1990. Vol. 65. № 3. P. 225–230.
13. Sarica K., Kupeli B., Budak M. et al. Influence of experimental spermatic cord torsion on the contralateral testis in rats: Evaluation of tissue free oxygen radical scavenger enzyme levels // *Urol. Int.* 1997. Vol. 58. № 4. P. 208–212.
14. Ikeda M., Kodama H., Fukuda J. et al. Role of radical oxygen species in rat testicular germ cell apoptosis induced by heat stress // *Biol. Reprod.* 1999. Vol. 61. № 2. P. 393–399.
15. Smith R., Kaune H., Parodi D. et al. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. № 4. P. 986–993.
16. Asmis R., Qiao M., Rossi R.R. et al. Adriamycin promotes macrophage dysfunction in mice // *Free Radic. Biol.* 2006. Vol. 41. № 1. P. 165–174.
17. Agbaje I.M., Rogers D.A., McVicar C.M. Insulin dependant diabetes mellitus: implications for male reproductive function // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. № 7. P. 1871–1877.
18. Sahoo D.K., Roy A., Chattopadhyay S., Chainy G.B. Effect of T3 treatment on glutathione redox pool and its metabolizing enzymes in mitochondrial and post-mitochondrial fractions of adult rat testes // *Indian J. Exp. Biol.* 2007. Vol. 45. № 4. P. 338–346.



19. Krassas G.E., Pontikides N., Deligianni V., Miras K. A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. № 8. P. 3667–3671.
20. Mogulkoc R., Baltaci A.K., Aydin L. et al. Pinealectomy increases oxidant damage in kidney and testis caused by hyperthyroidism in rats // Cell Biochem. Funct. 2006. Vol. 24. № 5. P. 449–453.
21. Samanta L., Chainy G.B. Comparison of hexachlorocyclohexane induced oxidative stress in the testis of immature and adult rats // Comp. Biochem. Physiol. C Pharmacol. Toxicol. Endocrinol. 1997. Vol. 118. № 3. P. 319–327.
22. McClusky L.M., de Jager C., Bornman M.S. Stage-related increase in the proportion of apoptotic germ cells and altered frequencies of stages in the spermatogenic cycle following gestational, lactational, and direct exposure of male rats to p-nonylphenol // Toxicol. Sci. 2007. Vol. 95. № 1. P. 249–256.
23. Koizumi T., Li Z.G. Role of oxidative stress in single-dose, cadmium-induced testicular cancer // J. Toxicol. Environ. Health. 1992. Vol. 37. № 1. P. 25–36.
24. Mattison D.R. The effects of smoking on fertility from gametogenesis to implantation // Environ. Res. 1982. Vol. 28. № 2. P. 410–433.
25. Lee K., Park J.S., Kim Y.J. et al. Differential expression of Prx I and II in mouse testis and their up-regulation by radiation // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002. Vol. 296. № 2. P. 337–342.
26. Syntin P., Chen H., Zirkin B.R., Robaire B. Gene expression in Brown Norway rat Leydig cells: effects of age and of age-related germ cell loss // Endocrinology. 2001. Vol. 142. № 12. P. 5277–5285.
27. Adewoyin M., Ibrahim M., Roszaman R. et al. Male infertility: the effect of natural antioxidants and phytochemicals on seminal oxidative stress // Diseases. 2017. Vol. 5. № 1. ID E9.
28. Greco E., Iacobelli M., Rienzi L. et al. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment // J. Androl. 2005. Vol. 26. № 3. P. 349–353.
29. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Brown J. et al. Antioxidants for male subfertility // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 12. CD007411.
30. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И. Антиоксидантная терапия мужского бесплодия как возможность улучшить исходы вспомогательных репродуктивных технологий // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 22. Урология и нефрология. Спецвыпуск «Мужское здоровье». С. 32–38.
31. Gupta S., Malhotra N., Sharma D. et al. Oxidative stress and its role in female infertility and assisted reproduction: clinical implications // Int. J. Fertil. Steril. 2009. Vol. 2. № 4. P. 147–164.
32. Baker M.A., Aitken R.J. Reactive oxygen species in spermatozoa: methods for monitoring and significance for the origins of genetic disease and infertility // Reprod. Biol. Endocrinol. 2005. Vol. 3. ID 67.
33. Tremellen K., Miari G., Froiland D., Thompson J. A randomised control trial examining the effect of an antioxidant (Menevit) on pregnancy outcome during IVF-ICSI treatment // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2007. Vol. 47. № 3. P. 216–221.
34. Wirleitner B., Vanderzwalmen P., Stecher A. et al. Dietary supplementation of antioxidants improves semen quality of IVF patients in terms of motility, sperm count, and nuclear vacuolization // Int. J. Vitam. Nutr. Res. 2012. Vol. 82. № 6. P. 391–398.
35. Gopinath P., Kalra B., Saxena A. et al. Fixed dose combination therapy of antioxidants in treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // Int. J. Infertil. Fetal. Med. 2013. Vol. 4. № 1. P. 6–13.
36. Камалов А.А., Абоян И.А., Ситдыкова М.Э. и др. Применение биологически активного комплекса Андродоз® у пациентов с патоспермией и иммунологическим фактором infertility. Результаты мультицентрового клинического исследования // Фарматека. 2014. № 4. С. 32–44.
37. Дендеев Е.С., Виноградов И.В. Опыт применения биокомплекса Андродоз для фертилизации больных с идиопатической патоспермией // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 41. Урология и нефрология. № 4. С. 24–26.
38. Дорофеев С.Д., Ефремов Е.А., Симаков В.В. Терапия идиопатической патоспермии // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 18. Урология и нефрология. № 2. С. 24–30.
39. Цуканов А.Ю. Улучшение показателей эякулята на этапе планирования беременности // Андрология и генитальная хирургия. 2016. Т. 17. № 3. С. 63–66.
40. Божедомов В.А., Липатова Н.А., Божедомова Г.Е. и др. Применение комплекса нутриентов для лечения мужского бесплодия // РМЖ. 2016. Т. 24. № 23. С. 1546–1552.
41. Arduini A., Bonomini M., Savica V. et al. Carnitine in metabolic disease: potential for pharmacological intervention // Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 120. № 2. P. 149–156.
42. Lenzi A., Lombardo F., Gandini L., Dondero F. Metabolism and action of L-carnitine: its possible role in sperm tail function // Arch. Ital. Urol. Nefrol. Androl. 1992. Vol. 64. № 2. P. 187–196.
43. Haseen Ahmed S.D., Ahsan S., Iqbal T., Ahmed Burney S.I. Relationship of seminal free L-Carnitine with functional spermatozoal characteristics: results from an observational study conducted in a tertiary care hospital of Karachi, Pakistan // J. Pak. Med. Assoc. 2017. Vol. 67. № 2. P. 280–284.
44. Lenzi A., Sgrò P., Salacone P. et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia // Fertil. Steril. 2004. Vol. 81. № 6. P. 1578–1584.
45. DeRouchey J.E., Rau D.C. Role of amino acid insertions on intermolecular forces between arginine peptide condensed DNA helices: implications for protamine-DNA packaging in sperm // J. Biol. Chem. 2011. Vol. 286. № 49. P. 41985–41992.
46. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 7. P. 829–837, 837a–837d.

урология



47. Balercia G., Mancini A., Paggi F. et al. Coenzyme Q10 and male infertility // J. Endocrinol. Invest. 2009. Vol. 32. № 7. P. 626–632.
48. Shimura T., Toyoshima M., Taga M. et al. The novel surveillance mechanism of the Trp53-dependent s-phase checkpoint ensures chromosome damage repair and preimplantation-stage development of mouse embryos fertilized with x-irradiated sperm // Radiat. Res. 2002. Vol. 158. № 6. P. 735–742.
49. Павлов А.Р., Ревина А.А., Дупин А.М. и др. Взаимодействие карнозина с супероксидными радикалами в водных растворах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1990. Т. 110. № 10. С. 391–393.
50. Hipkiss A.R. Carnosine and its possible roles in nutrition and health // Adv. Food Nutr. Res. 2009. Vol. 57. P. 87–154.
51. Haeri S.A., Rajabi H., Fazelpour S., Hosseinimehr S.J. Carnosine mitigates apoptosis and protects testicular seminiferous tubules from gamma-radiation-induced injury in mice // Andrologia. 2014. Vol. 46. № 9. P. 1041–1046.
52. Ceremelli C., Portolani M., Cotombari B. et al. Activity of glycyrrhizin and its diastereoisomers against two new human herpes virus HHV-6 and HHV-7 // Phytother. Res. 1996. Vol. 10. P. 527–528.
53. Shiratori K., Watanabe S., Takeuchi T. Effect of licorice extract (Fm100) on release of secretin and exocrine pancreatic secretion in humans // Pancreas. 1986. Vol. 1. № 6. P. 483–487.
54. Dirican E., Turkez H. In vitro studies on protective effect of Glycyrrhiza glabra root extracts against cadmium-induced genetic and oxidative damage in human lymphocytes // Cytotechnology. 2014. Vol. 66. № 1. P. 9–16.
55. Bench G., Corzett M.H., Kramer C.E. et al. Zinc is sufficiently abundant within mammalian sperm nuclei to bind stoichiometrically with protamine 2 // Mol. Reprod. Dev. 2000. Vol. 56. № 4. P. 512–519.
56. Björndahl L., Kvist U. Structure of chromatin in spermatozoa // Adv. Exp. Med. Biol. 2014. Vol. 791. P. 1–11.
57. Momeni H.R., Eskandari N. Effect of vitamin E on sperm parameters and DNA integrity in sodium arsenite-treated rats // Iran. J. Reprod. Med. 2012. Vol. 10. № 3. P. 249–256.
58. Zu K., Ip C. Synergy between selenium and vitamin E in apoptosis induction is associated with activation of distinctive initiator caspases in human prostate cancer cells // Cancer Res. 2003. Vol. 63. № 20. P. 6988–6995.
59. Sánchez-Gutiérrez M., García-Montalvo E.A., Izquierdo-Vega J.A., Del Razo L.M. Effect of dietary selenium deficiency on the in vitro fertilizing ability of mice spermatozoa // Cell Biol. Toxicol. 2008. Vol. 24. № 4. P. 321–329.
60. MacPherson A., Scott R., Yates R. The effect of selenium supplementation in subfertile males // Proceedings of the eighth international symposium on trace elements in man and animals / ed. by M. Anke, D. Meissner, C.F. Mills. Gersdorf: Verlag Media Turistik, 1993. P. 566–569.
61. Sánchez-Gutiérrez M., García-Montalvo E.A., Izquierdo-Vega J.A., Del Razo L.M. Effect of dietary selenium deficiency on the in vitro fertilizing ability of mice spermatozoa // Cell Biol. Toxicol. 2008. Vol. 24. № 4. P. 321–329.
62. Klein E.A. Selenium: epidemiology and basic science // J. Urol. 2004. Vol. 171. № 2. Pt. 2. P. S50–S53.
63. Попова А.Ю., Гамидов С.И., Овчинников Р.И. Использование антиоксидантов в комбинированной терапии мужского бесплодия при воспалительных заболеваниях // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 35. Урология и нефрология. № 4. С. 34–38.
64. Pallardó F.V., Markovic J., García J.L., Viña J. Role of nuclear glutathione as a key regulator of cell proliferation // Mol. Aspects Med. 2009. Vol. 30. № 1–2. P. 77–85.
65. Giustarini D., Dalle-Donne I., Colombo R. et al. Is ascorbate able to reduce disulfide bridges? A cautionary note // Nitric Oxide. 2008. Vol. 19. № 3. P. 252–258.
66. Menezes Y., Evenson D., Cohen M., Dale B. Effect of antioxidants on sperm genetic damage // Adv. Exp. Med. Biol. 2014. Vol. 791. P. 173–189.
67. Bleau G., Lemarbre J., Faucher G. et al. Semen selenium and human fertility // Fertil. Steril. 1984. Vol. 42. № 6. P. 890–894.

Role of Oxidative Stress in the Male Infertility Pathogenesis

I.V. Bazhenov, Ye.S. Filippova

Urals State Medical University, Ekaterinburg
Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg

Contact person: Yekaterina Sergeyevna Filippova, filippova.cat@yandex.ru

Infertility affects about 48.5 million couples in the world. The ratio of male infertility in pairs is different in countries and varies from 20 to 70% depending on region of residence. Oxidative stress is one of the pathogenetic mechanisms of the male fertility decreasing. It appears from the imbalance between reactive oxygen species and antioxidants in sperm. Free oxygen radicals provoke lipid peroxidation of sperm plasma membrane and DNA damage. This results in disruption of sperm morphology and motility, decreasing of fertilization rate and increased likelihood of spontaneous abortions on early stages. Complex well-balanced antioxidant supplements minimize oxidative stress consequence and improve sperm quality. AndroDoz is one of these supplements with good evidence. Antioxidants are recommended in pares preparing to natural conception as well as reproductive technologies.

Key words: male infertility, oxidative stress, antioxidant drugs