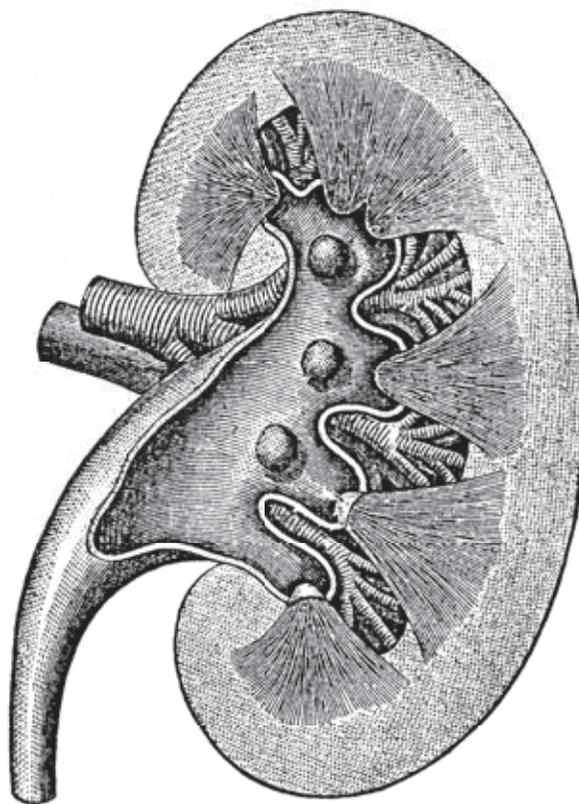
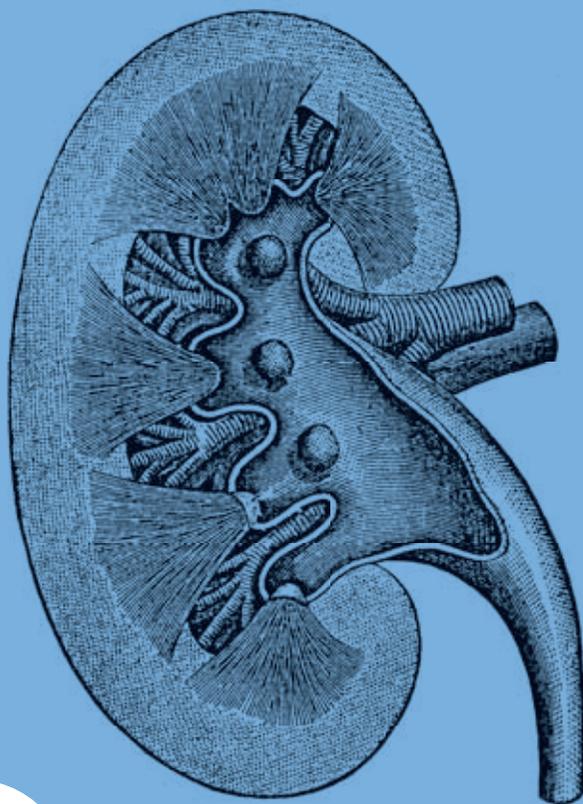


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

урология и нефрология, 2017



№

22

Спецвыпуск
«Мужское здоровье»



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала



6-9 СЕНТЯБРЯ 2017
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, "ЭКСПОФОРУМ"

XXVII ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РАРЧ "РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА". СИМПОЗИУМ IFFS/RARЧ

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Женское бесплодие: диагностика и лечение
- Подготовка к ВРТ
- Новые протоколы стимуляции яичников
- Культивирование гамет и эмбрионов
- Селекция сперматозоидов, ооцитов и эмбрионов
- Эндометрий и имплантация эмбриона
- Беременность и здоровье детей после ВРТ
- Криоконсервация и хранение репродуктивного материала
- Генетические аспекты ВРТ, ПГД
- Донорство гамет и эмбрионов
- Суррогатное материнство
- Мужское бесплодие: диагностика и лечение
- ВРТ у пациентов с онкологическими заболеваниями
- Сохранение фертильности мужчин и женщин
- Вирусные инфекции и ВРТ
- Эндоскопия в лечении женского бесплодия
- Эндометриоз и бесплодие
- Риски и осложнения ВРТ
- Анестезия для ВРТ
- Психология и этика в репродуктивной медицине
- Контроль качества в сфере ВРТ
- Социальные и экономические аспекты лечения бесплодия
- Экология и репродуктивная функция
- Новые технологии в репродукции: от эксперимента к практике

www.rahr.spb.ru

Организаторы:



Российская ассоциация
репродукции человека



Международная федерация
обществ фертильности
(IFFS)



Журнал
«Проблемы репродукции»

Конгресс-оператор:



Екатерина Антонова
Тел: +7 (495) 960-21-90, доб. 122
E-mail: eantonova@ctogroup.ru





РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

11–13 ОКТЯБРЯ | МОСКВА | ВДНХ | ПАВИЛЬОН 75

III Российский конгресс лабораторной медицины –
междисциплинарная площадка для общения
медицинского сообщества

8000 СЛУШАТЕЛЕЙ

БОЛЕЕ 200 ДОКЛАДЧИКОВ
российских и иностранных

БОЛЕЕ 150 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ –
ведущих российских и зарубежных производителей
и поставщиков лабораторного оборудования и расходных
материалов

50 НАУЧНЫХ СЕКЦИЙ

КОНФЕРЕНЦИИ:

- «День сепсиса»
- «Клиническая и санитарная микробиология»
- «Бактериофаги для дезинфекции»
- «Клиническая цитология»
- «Лабораторная диагностика в эндокринологии»
- «Гемостаз: вчера, сегодня, завтра»
- «Лабораторная служба в условиях реформирования».

ШКОЛА ПО ПРЕАНАЛИТИКЕ ДЛЯ СМП

II МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания»

III МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»:

«Выставка достижений лабораторного хозяйства (ВДЛХ)»

ПОСТЕРНАЯ ЗОНА

ДЕНЬ КИТАЯ

Секция «РОССИЯ – КИТАЙ: обмен опытом
организации лабораторного обследования» и культурная
программа «Китай – родина чая, цирка и пороха»

ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ ИМ. В.В. МЕНЬШИКОВА

ГАЛЕРЕЯ ART LAB – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки)

ФОТОВЫСТАВКА по номинациям: «Лабораторный город и его жители»,
«Китай глазами российских лабораторных работников», сэлфи

МУЗЫКА И ИСКУССТВО – «Джаз в городе»

КОНКУРС ДЛЯ ЖУРНАЛИСТОВ «СПЕКТР»



ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА

Тел.: +7 (499) 348-21-06, +7 (968) 086-95-53

congress@fedlab.ru

www.congress.fedlab.ru

123182, Россия, Москва,
ул. Пехотная, д. 3, стр. 3



Тел./факс: (499) 196-10-11
E-mail: rosdialysis@mail.ru

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ «РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО»

Уважаемые партнеры!

От имени Российского диализного общества разрешите выразить вам признательность за многолетнее плодотворное сотрудничество и пригласить к участию в мероприятиях, планируемых РДО в 2017 г.

1. VII Московская научно-практическая конференция, посвященная Всемирному дню почки 2017, «Ожирение и заболевания почек»

Планируемая дата проведения: **10 марта.**

Место проведения: **Россия, Москва, ул. Русаковская, д. 24, «Холидей Инн Сокольники», конференц-зал «Сокольники».**

2. X научно-практическая конференция РДО Приволжского федерального округа

Планируемые даты проведения: **13–14 апреля.**

Место проведения: **Россия, Саратов.**

3. Научно-практическая конференция «Дни нефрологии в Санкт-Петербурге – 2017», в рамках которой состоятся XI Общероссийская конференция РДО и XVI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ курс ISN)

Планируемые даты проведения: **18–20 мая.**

Место проведения: **Россия, Санкт-Петербург.**

4. VI научно-практическая конференция РДО Сибирского федерального округа

Планируемые даты проведения: **22–23 сентября.**

Место проведения: **Россия, Новосибирск.**

5. IX региональная конференция РДО в Северо-Западном федеральном округе

Планируемые даты проведения: **9–10 декабря.**

Место проведения: **Россия, Санкт-Петербург.**

Контакты:

председатель РДО Андрусёв А.М.,

тел.: (499) 196-3122; e-mail: am_andrusev@mail.ru

ответственный секретарь РДО Водорезова А.В.,

тел./факс: (499) 196-1011; (965) 137-0352; e-mail: rosdialysis@mail.ru, сайт: www.nephro.ru

Эффективная
фармакотерапия. 22/2017.
Урология и нефрология.
Спецвыпуск «Мужское здоровье»

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Урология и нефрология»

О.И. АПОЛИХИН, И.А. АПОЛИХИНА,

А.З. ВИНАРОВ, С.П. ДАРЕНКОВ,

Т.И. ДЕРЕВЯНКО, В.М. ЕРМОЛЕНКО,

С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, А.А. КАМАЛОВ,

В.А. КОВАЛЕВ, М.И. КОГАН,

Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ, Б.К. КОМЯКОВ,

К.Л. ЛОКШИН, О.Б. ЛОРАН,

А.Г. МАРТОВ, А.М. МИЛЛЕР,

Н.А. МИХАЙЛОВА, Т.С. ПЕРЕПАНОВА,

Д.Ю. ПУШКАРЬ, В.В. РАФАЛЬСКИЙ,

И.В. ЧЕРНЫШЕВ, Е.М. ШИЛОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Урология и нефрология»

М. ТИШИН (m.tishin@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 8500 экз.

Выходит 7 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию

журнала на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения

редакции журнала. Мнение редакции может не

совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны

быть ознакомлены с инструкциями для авторов

и публичным авторским договором. Информация

размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Клиническая эффективность

С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, И.А. ТЮЗИКОВ

Окислительный стресс и мужское бесплодие –
взаимосвязанные пандемии XXI в.

Современные фармакотерапевтические возможности
патогенетической коррекции нарушений сперматогенеза
препаратами L-карнитина/ацетил-L-карнитина

6

Обзор

И.А. ТЮЗИКОВ, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО

Ноктурия как интегративная комплексная проблема:

патогенетическая роль возрастного дефицита вазопрессина

и возможности современной фармакотерапии его аналогом десмопрессинном

20

Лекции для врачей

Е.А. ЕФРЕМОВ, Е.В. КАСАТОНОВА, Я.И. МЕЛЬНИК

Антиоксидантная терапия мужского бесплодия как возможность
улучшить исходы вспомогательных репродуктивных технологий

32

Effective Pharmacotherapy. 2017.
Issue 22. Urology and Nephrology.
Special Issue 'Men's Health'

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

O.I. APOLIKHIN, I.A. APOLIKHINA,

I.V. CHERNYSHOV, S.P. DARENKOV,

T.I. DEREVYANKO, S.Yu. KALINCHENKO,

A.A. KAMALOV, M.I. KOGAN,

B.K. KOMYAKOV, V.A. KOVALEV,

N.L. KOZLOVSKAYA, K.L. LOKSHIN,

O.B. LORAN, A.G. MARTOV,

N.A. MIKHAYLOVA, A.M. MILLER,

T.S. PEREPANOVA, D.Yu. PUSHKAR,

V.V. RAFALSKY, Ye.M. SHILOV,

A.Z. VINAROV, V.M. YERMOLENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

M. TISHIN

m.tishin@medforum-agency.ru

Contents

Clinical Efficacy

S.Yu. KALINCHENKO, I.A. TYUZIKOV

Oxidative Stress and Male Infertility – XXI-Review Century
Inter-Related Pandemics. Current Pharmacotherapeutic Opportunities
of Pathogenetic Correction of Spermatogenesis Disorders
with L-Carnitine/Acetyl-L-Carnitine

6

Review

I.A. TYUZIKOV, S.Yu. KALINCHENKO

Nocturia as an Integrative Complex Problem:
a Pathogenetic Role for Age-Related Vasopressin Deficiency
and Opportunity of Its Timely Pharmacotherapy
with Vasopressin Analogue Desmopressin

20

Clinical Lectures

Ye.A. YEFREMOV, Ye.V. KASATONOVA, Ya.I. MELNIK

Opportunities of Antioxidant Therapy in Males
for Improving Outcome of Assisted Reproductive Technologies

32



УЧЕБНЫЙ ПЛАН ЦИКЛОВ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ВРАЧЕЙ-УРОЛОГОВ
НА КАФЕДРЕ УРОЛОГИИ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ
на 2017 год

Дата проведения	Наименование цикла
30.01–25.02	Поликлиническая урология. Лазерные технологии в урологии
27.02–25.03	Современная клиническая урология
03.04–29.04	Современная клиническая урология. Нейроурология и уродинамика
15.05–10.06	Эндоурология и лапароскопия
04.09–30.09	Современная клиническая урология
02.10–28.10	Клиническая андрология
30.10–25.11	Современная клиническая урология. Нейроурология и уродинамика
27.11–23.12	Эндоурология и лапароскопия

Для сотрудников бюджетных учреждений здравоохранения прохождение циклов бесплатно.

Все циклы являются сертификационными, по их окончании сдаётся экзамен с продлением действующего сертификата и выдачей свидетельства о повышении квалификации государственного образца.

Запись на циклы осуществляется по адресу:

Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17, 3-й этаж. Кафедра урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Тел.: (812) 338-69-36, 8-921-956-36-72.

E-mail: urolog.kaf@mail.ru



¹ Клиника профессора
Калинченко, Москва

² Российский
университет дружбы
народов, Москва

Окислительный стресс и мужское бесплодие – взаимосвязанные пандемии XXI в. Современные фармакотерапевтические возможности патогенетической коррекции нарушений сперматогенеза препаратами L-карнитина/ацетил-L-карнитина

С.Ю. Калинин^{1, 2}, И.А. Тюзиков¹

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

Вклад мужского фактора в структуру семейного бесплодия в настоящее время достигает 50%. Однако результаты консервативной терапии мужского бесплодия в большинстве случаев по-прежнему остаются малоудовлетворительными. Часто в рутинной практике врачи выявляют и корректируют конкретные нозологии, за которыми могут стоять нарушения мужской фертильности, но они не учитывают общих универсальных механизмов, приводящих к бесплодию. Таким непосредственным патогенетическим механизмом нарушений сперматогенеза, лежащим в основе практически всех форм мужского бесплодия, независимо от их причины, является окислительный стресс сперматозоидов. Он имеет различные проявления, суть которых, как правило, сводится к формированию митохондриальной дисфункции и фрагментации ДНК сперматозоидов, что негативно влияет на макро- и микроскопические характеристики половых клеток: от их подвижности до оплодотворяющей способности внешне «здоровых» сперматозоидов. К настоящему времени в научной литературе и клинической практике накоплена большая доказательная база, подтверждающая эффективность применения препаратов с антиоксидантным эффектом в комплексной терапии мужского бесплодия. Антиоксидантная терапия повышает частоту естественных зачатий и зачатий в циклах экстракорпорального оплодотворения. Комплекс «L-карнитин/ацетил-L-карнитин» – один из немногих антиоксидантов с доказанным положительным эффектом в отношении окислительного стресса сперматозоидов. Это позволяет рекомендовать данный комплекс в качестве базовой метаболической антиоксидантной терапии любых форм мужского бесплодия, независимо от их причины и методов коррекции.

Ключевые слова: мужское бесплодие, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция сперматозоидов, фрагментация ДНК сперматозоидов, фармакотерапия, L-карнитин, ацетил-L-карнитин

Введение

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, понятие «здоровый человек» подразумевает, наряду с психическим и социальным здоровьем, репродуктивное. С сожалением приходится констатировать неблагоприятное состояние всех трех указанных параметров в XXI в. Наибольшее опасение вызывают современные негативные тенденции, характеризующие состояние репродуктивной функции. В России сохраняется один из самых высоких показателей семейного бесплодия, достигающий 19–20% (в Европе около 15%). Сложившаяся ситуация может привести к существенному сокращению численности населения страны в ближайшие десятилетия, если не брать в расчет рост населения за счет иммиграции.

Роль мужского бесплодия начала переосмысливаться только сейчас, когда доля «мужского» фактора в структуре семейного бесплодия стала катастрофически расти и достигла 50%. При этом мужское бесплодие неполноценно диагностируется и лечится. Несмотря на множество причин нарушения мужской фертильности, все формы мужского бесплодия имеют общие универсальные клеточно-молекулярные механизмы реализации негативных эффектов этиологических факторов на всех этапах сперматогенеза. В качестве одного из



универсальных патогенетических факторов рассматривается окислительный стресс (ОС). Способность ОС запускать мультифакторную полиорганный патологию, включая репродуктивные нарушения как у мужчин, так и у женщин, обуславливает медицинскую научно-практическую значимость этой проблемы [1].

Окислительный стресс: общие патофизиологические механизмы, понятие о физиологическом и патологическом окислительном стрессе

Окислительно-восстановительные реакции (ОВР), или редокс-реакции (от англ. reduction oxidation – восстановление/окисление), – ключевые физиологические процессы, необходимые для жизнедеятельности любого живого организма. Энергия, освобождающаяся в ходе этих реакций, расходуется на поддержание всех параметров гомеостаза и обеспечение нормального функционирования всех структурных элементов клеток и тканей [1]. С химической точки зрения ОВР – это встречно-параллельные химические реакции. Они протекают с изменением степеней окисления атомов (ионов) реагирующих веществ. Изменение реализуется путем перераспределения электронов между атомом-окислителем (акцептором) и атомом-восстановителем (донором). В аэробном организме человека ключевым окислителем выступает кислород, поэтому ОВР составляют суть нормальной физиологии. Физиологический ОС – одно из фундаментальных условий нормального функционирования всех живых аэробных клеток и систем. Около 95% всего потребляемого кислорода в клетке восстанавливается в митохондриях до воды в процессе окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Остальные 5% в результате различных реакций неизбежно превращаются в активные формы кислорода, или свободные радикалы (СР) [2, 3].

В норме целый ряд биохимических процессов, протекающих в аэробных организмах, сопряжен с естественным образованием СР. Однако СР, образующиеся в ходе ОВР, существенно различаются прежде всего по функциональной нагрузке. Так, одни (первичные) СР полезны для организма, поскольку участвуют в целом спектре необходимых для нормальной жизнедеятельности физиологических реакций:

■ регуляции клеточных процессов (клеточное деление, дыхание) через зависимый от активных форм кислорода сигналинг;

■ обеспечении бактерицидного и онкостатического эффектов;

■ активации иммунных реакций лейкоцитов;

■ оказании противовоспалительного системного и локального ответа и т.д.

Наиболее значимы для организма такие первичные СР, как супероксидный анион-радикал (O_2^-), гидроксильный радикал ($\cdot OH$), перекись водорода (H_2O_2), синглетный кислород (1O_2), гипохлорная кислота ($HOCl$), оксид азота (NO), пероксинитрит ($ONOO^-$) [1–3]. Вторичные СР, в отличие от первичных, не выполняют физиологически полезных функций, напротив, они разрушительно действуют на клеточные структуры, стремясь отнять электроны у «полноценных» молекул, вследствие чего «пострадавшая» молекула сама становится слабым СР (третичным) [1–3].

В норме клетки имеют особую систему защиты (антиоксидантную) от образующихся в процессе жизнедеятельности СР. Антиоксидантная система образована низкомолекулярными антиоксидантами и специализированными антиоксидантными ферментами. К ключевым антиоксидантным ферментам относятся ферменты специализированной ферментной системы, в которую входят супероксид-дисмутаза, каталаза и глутатион-пероксидаза. Они катализируют реакции, в результате которых СР и перекиси превращаются в неактивные соединения. Кроме того, существуют неспециализированные ферментные системы по инактивации свободных радикалов, представ-

ленные низкомолекулярными антиоксидантами – витаминами А, Е, К, С, D, стероидными гормонами, флавоноидами, полифенолами (витамином Р, коэнзимом Q_{10} , или убихиноном), тиол-дисульфидной системой на основе глутатиона (в частности, альфа-липоевой кислотой), ароматическими соединениями, мочевой кислотой, таурином, карнозином, ацетил-L-карнитином, ацетилцистеином, хелаторами ионов железа, цинком, селеном и др. [4, 5].

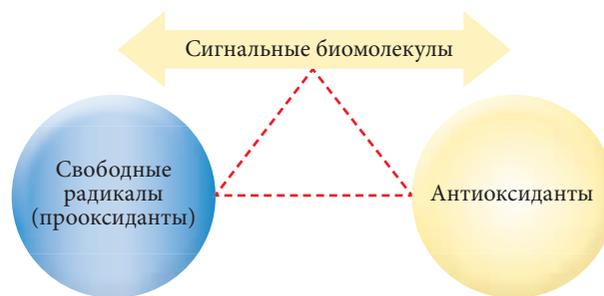


Рис. 1. Золотой треугольник оксидативного баланса в норме [6]

Многочисленные компоненты клеточной антиоксидантной системы, ингибируя избыточность СР, поддерживают ОС на физиологически адекватном уровне. «Физиологичность» сохраняется до тех пор, пока соблюдается принцип золотого треугольника оксидативного баланса. Только динамическое равновесие между уровнем продукции СР, активностью антиоксидантной системы и нормальным функционированием транзиттерных (передающих биологические сигналы) биомолекул может обеспечить биологическую безопасность клетки и всего организма в целом (рис. 1) [6]. При нарушении золотого треугольника оксидативного баланса (гиперпродукции СР и/или недостаточной скорости их инактивации, дефиците/истощении факторов антиоксидантной системы или их сочетания) «физиологический» ОС быстро и незаметно переходит в избыточно выраженный патологический (рис. 2) [7].

Патологический ОС поражает практически все структуры организма, включая ДНК, белки

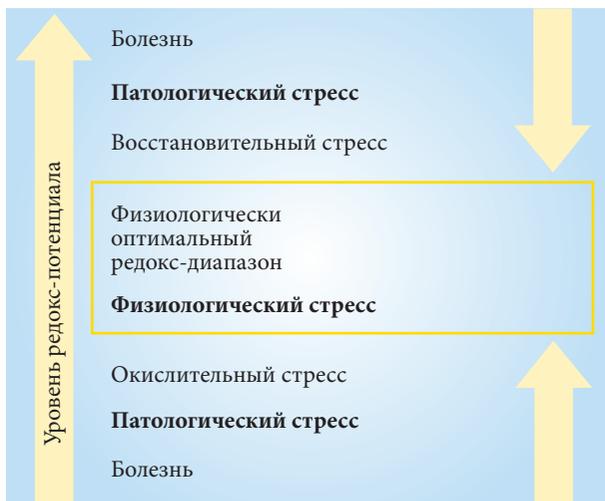


Рис. 2. Модуляция редокс-потенциала биологической среды при физиологическом и патологическом окислительном стрессе [7]

и липиды мембран. На клеточно-тканевом уровне он проявляется различными патологическими процессами:

- нарушением гомеостаза, в частности дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами (хроническое системное воспаление);
- ишемией (эндотелиальной дисфункцией);
- гипоксией (мембранопатии вследствие активации перекисного окисления липидов мембран клеток);
- апоптозом и некрозом клеток;
- нарушением клеточной рецепции и перцепции (арефлексия и гипорефлексия клетки);
- вегетативно-медиаторной дисфункцией клетки;
- энергетическими и метаболическими нарушениями (митохондриальная дисфункция) и др.

При патологическом ОС в клетке накапливаются кислые продукты деградации (нарушение клеточного редокс-потенциала), что ведет к сдвигу рН биологических жидкостей и цитоплазмы клеток в кислую сторону (закислению, или acidозу). В итоге эти гомеостатические нарушения приводят сначала к функциональной, а при длительной персистенции и/или прогрессировании патологического ОС – и к органической кле-

точно-тканевой патологии. Она предопределяет развитие полиорганных и мультифакторных системных нарушений, включая репродуктивные потери (рис. 3) [8]. Следует заметить, что большинство клеток способны переносить умеренный ОС благодаря тому, что обладают репаративной системой, выявляющей и удаляющей поврежденные окислением молекулы, которые затем заменяются. Кроме того, клетки могут повысить антиоксидантную защиту в ответ на усиление ОС. Однако при патологическом ОС все молекулы живых организмов (липиды, белки, нуклеиновые кислоты и углеводы) становятся потенциальными мишенями окислительного повреждения [9–11]. Независимо от выраженности и природы ОС первый удар чаще всего принимают высокоспециализированные и наиболее энергопотребляющие клетки. Они чувствительны даже к минимальному нарушению процессов митохондриального синтеза энергии вследствие ОС, очень быстро и закономерно приводящему к изменению клеточного метаболизма и энергетического обмена. Такими клетками в организме человека являются нейроны (нервная система), миоциты (мышечная система) и половые клетки (репродуктивная система), а также быстро обновляющиеся клетки крови и кожного покрова [8, 12]. Вот почему даже незначительный патологический ОС способен привести к существенному снижению фертильности у практически здоровых мужчин [13–15].

Окислительный стресс и сперматогенез в норме и при мужском бесплодии

К основным физиологическим клеточным источникам СР в эякуляте относятся, как ни парадоксально, сами сперматозоиды, которые с самых ранних этапов сперматогенеза способны вырабатывать небольшие количества активных форм кислорода, представляющих собой не что иное как СР [16]. Эти активные молекулы вовлечены в процессы конденсации хроматина ДНК сперматозоидов и регулируют

количество зародышевых клеток путем индукции апоптоза или пролиферации материнских сперматогенных клеток – сперматогоний [17]. В зрелом эякуляте активные формы кислорода, или СР, играют важную роль в обеспечении акросомальной реакции, стабильности митохондриальной ДНК и подвижности сперматозоидов. Они также могут функционировать как сигнальные молекулы (вторичные посредники клеточной сигнализации). Известно несколько механизмов образования СР в нормальном эякуляте. Первый связан с присутствием ферментативного комплекса с участием НАДФ-оксидазы в наружной клеточной мембране сперматозоида, второй – с работой расположенных в хвостовой части сперматозоида митохондрий, которые пропускают электроны из дыхательной цепи с участием НАД-оксидоредуктазы (диафоразы). Последняя тесно связана с ксантиноксидазой, которая имеется как в сперматозоидах, так и в семенной плазме и также способна индуцировать синтез небольшого количества спермальных СР [18]. Клетки эякулята с нарушенной морфологией, преимущественно с цитоплазматическими аномалиями, указывающими на их незрелость и сниженный потенциал рождаемости, производят больше СР, чем сперматозоиды с нормальной морфологической структурой [19, 20]. Существует также разница между количеством СР, продуцируемых сперматозоидами на разных стадиях созревания [21].

Еще один источник СР в эякуляте – лейкоциты, которые в физиологических условиях производят их до 1000 раз больше, чем сперматозоиды. Такой высокий уровень продукции СР необходим для защиты клеток от инфекций и воспаления. Активированные лейкоциты инфильтрируют пораженный орган, выделяя большие количества СР, что ведет к ограничению и ликвидации большинства инфекционных агентов [22]. Повышенное количество лейкоцитов (лейкоцитоспермия) на фоне доказанного наличия инфекционных агентов в эякуляте



(бактериоспермии) достоверно ассоциируется с ухудшением оплодотворяющей способности эякулята, в частности при хронических инфекционных простатитах [23].

Однако лейкоцитоспермия может быть также результатом воздействия факторов неинфекционной природы, например длительного сексуального воздержания или «компрессионной» патологии органа (варикоцеле, гидроцеле, пахово-мошоночные грыжи). В таких случаях при микробиологических исследованиях эякулята инфекционный агент чаще всего не культивируется [24–27].

В спермоплазме существует спермальная антиоксидантная система защиты. Она состоит как из ферментных, так и неферментных факторов и низкомолекулярных соединений с антиоксидантным потенциалом и обеспечивает сохранение оптимального оксидативного баланса эякулята. Главный компонент спермальной антиоксидантной системы называется «ферментативной триадой», так как состоит из трех ключевых ферментов-антиоксидантов: супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатион-пероксидазы [13].

СОД – металл-содержащие ферменты, катализирующие дисмутацию реакции супероксидного аниона и присутствующие как внутри клетки, так и вне ее. Две внутриклеточные формы СОД первого типа содержат медь и цинк (Cu-СОД и Zn-СОД) и локализируются в основном в цитоплазме сперматозоидов. Внутриклеточная форма СОД второго типа содержит марганец (Mn-СОД) и локализуется преимущественно в активных центрах митохондрий сперматозоидов. Формы СОД третьего типа (внеклеточные) могут находиться как в свободном виде, так и в связанном с полисахаридами состоянии. По структуре СОД третьего типа похожа на СОД второго типа, но вместо марганца содержит в активном центре медь и цинк [28]. Высокая антиоксидантная активность спермоплазмы в норме на 75% обеспечивается СОД первого типа и на 25% – СОД третьего типа,

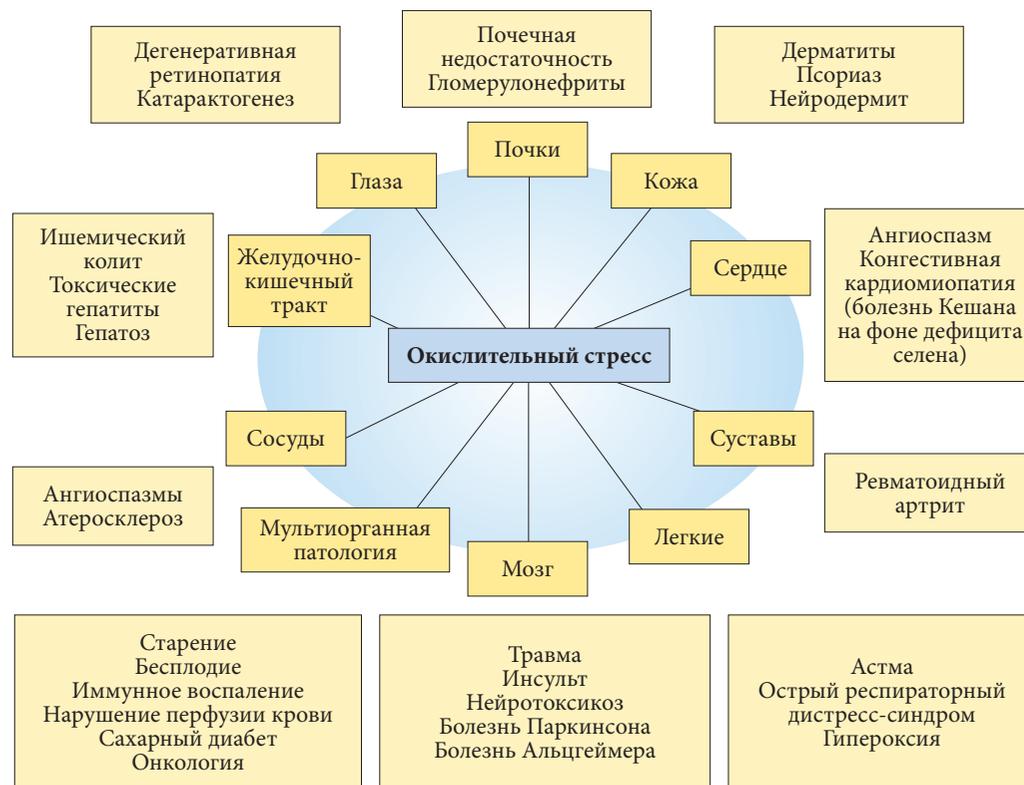


Рис. 3. Полиорганная мультифакторная патология, индуцируемая патологическим ОС [8]

которые скорее всего синтезируются в предстательной железе [29]. Каталаза эякулята катализирует разложение пероксида водорода на молекулярный кислород и воду. Характерная особенность структуры каталазы – наличие системы гема с центрально расположенным атомом железа. Высокая активность каталазы была выявлена в пероксисомах, митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме и цитозоле многих типов клеток и тканей, включая семенную плазму, в которой ее источником является секрет предстательной железы [30].

Третий специализированный фермент – глутатион-пероксидаза катализирует процессы превращения перекиси водорода и органических пероксидов, включая пероксиды фосфолипидов [28]. В активном центре глутатион-пероксидазы располагается селен в форме селеноцистеина. Фермент экспрессируется преимущественно в митохондриальной матрице сперматозоидов, хотя существует

и его ядерная форма, защищающая ДНК сперматозоидов от ОС [31]. По имеющимся данным, источником глутатион-пероксидазы в спермоплазме, как и других антиоксидантных специализированных ферментов, является предстательная железа [32].

Кроме того, в спермоплазме в норме присутствуют неспециализированные ферменты-антиоксиданты, которые взаимодействуют со специализированной «ферментной триадой» эякулята и без которых полноценная работа спермальной антиоксидантной системы в целом невозможна: глутатион, пантотеновая кислота, коэнзим Q_{10} , L-карнитин, витамины А, Е, С и В, минералы (цинк, селен, хром, медь) [14, 33–35].

Таким образом, сперматогенез даже у здорового мужчины неизбежно сопровождается образованием физиологически минимального количества СР, необходимых для адекватного протекания всех этапов образования и созревания половых клеток. Контроль за «фи-

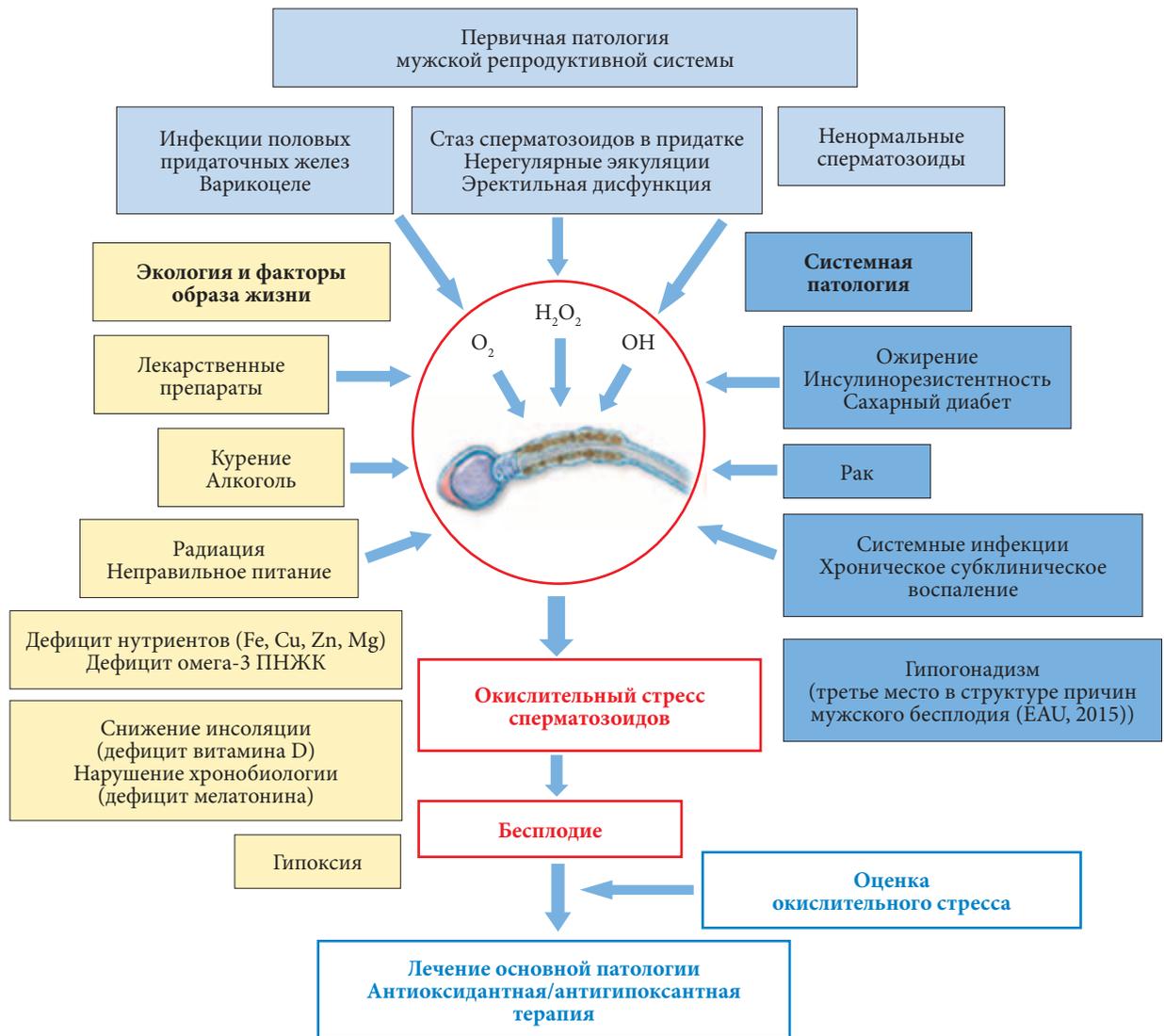


Рис. 4. Этиологические факторы спермального окислительного стресса [33]

зиологичностью» спермального ОС осуществляет соответствующая спермальная антиоксидантная система, которая одновременно обеспечивает оптимальный уровень защиты от любой избыточной продукции или чрезмерной активности образующихся в эякуляте СР. Функциональная недостаточность любого из компонентов спермальной антиоксидантной системы может вызвать снижение общей антиоксидантной способности эякулята. Даже при физиологическом уровне образования СР это знаменует развитие уже патологического спермального ОС – универсального патогене-

нетического механизма мужского бесплодия независимо от его причины (рис. 4) [33].

В настоящее время известны многие клеточно-молекулярные механизмы, посредством которых патологический ОС негативно влияет на все этапы сперматогенеза, от активации сперматогоний до окончательного созревания спермиев, существенно снижая мужскую фертильность (рис. 5) [36, 37].

Несмотря на такое многообразие вариантов стресс-индуцированных клеточных нарушений, наиболее критические патологические изменения, обусловленные негативным воздействием патологического ОС

на половые клетки и достоверно снижающие оплодотворяющую способность эякулята, происходят в мембранах сперматозоидов (мембранопатия), митохондриях (митохондриальная дисфункция и мутации митохондриальной ДНК) и генетическом аппарате сперматозоидов (мутации и фрагментация ядерной ДНК) [38–45].

Современные возможности патогенетической коррекции патологического окислительного стресса при мужском бесплодии

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений необходимость проведения базовой метаболи-

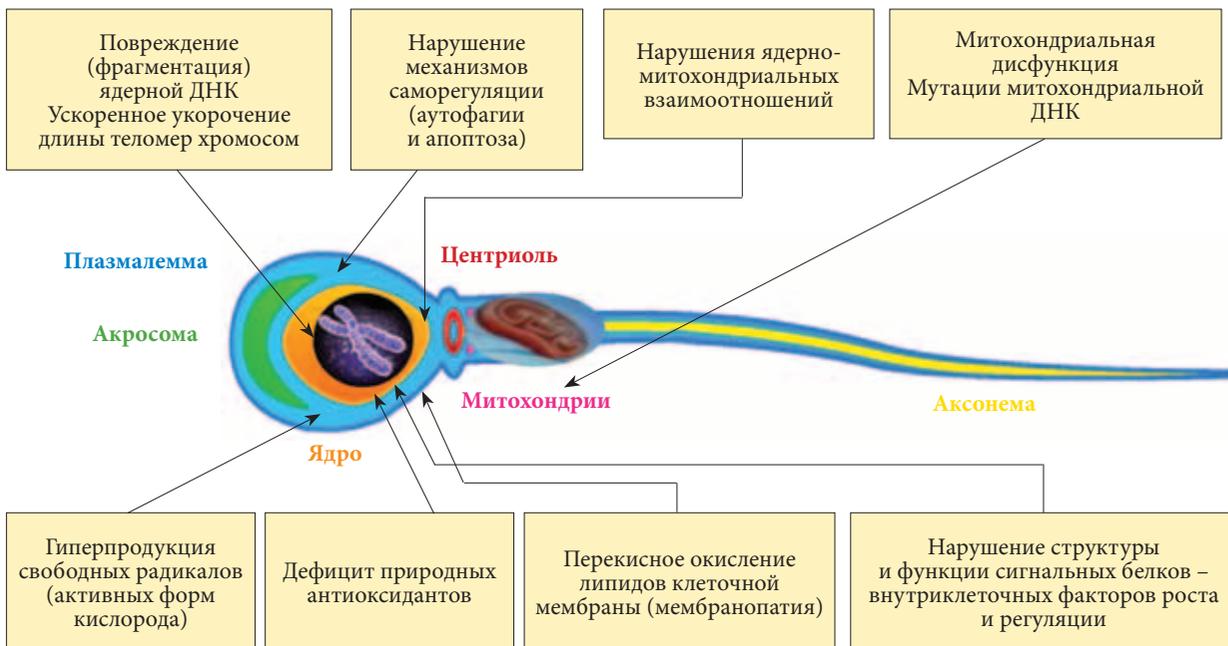


Рис. 5. Основные клеточно-молекулярные механизмы патологического окислительного стресса сперматозоидов

ческой антиоксидантной терапии мужского бесплодия независимо от непосредственной его причины (урологической, эндокринологической, иммуновоспалительной или при их сочетании), а тем более при неуточненных (идиопатических) формах. Кроме того, само по себе понятие «идиопатическое мужское бесплодие» вовсе не означает отсутствия у мужчины явных или скрытых гормонально-метаболических причин нарушения репродуктивной функции, роль которых явно недооценивается. К этим причинам относятся все случаи «необъяснимой» с точки зрения уролога-андролога патоспермии у молодых мужчин с ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, дефицитом витамина D, гипогонадизмом, нарушениями сна (дефицит мелатонина) и другими гормонально-метаболическими системными нарушениями. Указанные нарушения могут индуцировать системный и локальный (спермальный) ОС и обуславливать его неизбежное прогрессирование при отсутствии своевременной диагностики и максимально ранней патогенетической коррекции.

При подозрении на якобы идиопатическое бесплодие важно рассматривать метаболизм и гомеостаз системно, а не разделять организм на половую систему и «экстрагенитальную» патологию [46–51]. Согласно последним публикациям и метаанализам применение препаратов с антиоксидантным эффектом в качестве эмпирической терапии мужского бесплодия и в рамках подготовки к протоколу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) обоснованно и повышает вероятность достижения беременности и рождения ребенка в паре [52–55]. В таблице приведены только те лекарственные и биологически активные вещества, положительный эффект которых уже доказан и которые рекомендуются к применению в качестве эмпирической терапии бесплодия и подготовки мужчины к протоколу ЭКО [56–85].

L-карнитин/ацетил-L-карнитин: физиологическая роль в клеточном метаболизме

L-карнитин, или 3-аминоасляная кислота, – природное соединение, а также поливитаминное вещество, необходимое для нормально-го метаболизма практически всех

клеток организма. L-карнитин активно участвует в клеточном метаболизме жирных кислот, будучи уникальным переносчиком длинноцепочечных жирных кислот из клеточного цитозоля через мембрану митохондрий в крипты их матрикса, где происходит их дальнейший метаболизм, направленный на синтез энергии (АТФ). Основные этапы синтеза АТФ в митохондриях: мобилизация ацетил-КоА (карнитиновый цикл), цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса) и перенос электронов в окислительное фосфорилирование (дыхательная цепь). Карнитиновый цикл – начальный важнейший этап энергетического метаболизма клетки. Именно L-карнитин транспортирует необходимые для дальнейшего «сгорания» в цикле Кребса жирные кислоты в матрикс митохондрий, где активно взаимодействует с ацетил-КоА. В результате происходит ацетилирование L-карнитина (ацетил-L-карнитин) и образуется КоА – важнейший ко-фермент цикла Кребса. При этом в митохондриях должно обязательно сохраняться динамическое метаболическое равновесие в системе «ацетил-КоА + L-карнитин \rightleftharpoons

андрология



ацетил-L-карнитин + КоА». Эта система – одна из основных ацетильных буферных систем клетки, поддерживающих регенерацию митохондрий [86].

Самые высокие концентрации L-карнитина в мужской репродуктивной системе обнаружены в придатках яичек (в 2000 раз выше его концентрации в цельной крови) [87–89]. Высокий уровень жирных кислот в придатках яичек – результат активного секреторного процесса. В исследованиях показана положительная связь между начальным движением сперматозоидов, повышенным уровнем жирных кислот в придатках яичек и ацетил-L-карнитином в эякуляте [90–93]. Таким образом, от нормального уровня L-карнитина и образующегося из него ацетил-L-карнитина существенно зависит энергетический клеточный обмен. При этом только около 30% L-карнитина в организме имеет эндогенное происхождение, а 70% поступает с пищей. Именно алиментарный дефицит L-карнитина во многом предопределяет возможность развития нарушений клеточного энергетического обмена в любом возрасте и практически при любом заболевании, включая бесплодие [94].

Влияние препаратов L-карнитина/ацетил-L-карнитина на макрохарактеристики сперматозоидов

Результаты многочисленных экспериментальных исследований, подтвержденные большим клиническим опытом, свидетельствуют о высокой эффективности применения L-карнитина/ацетил-L-карнитина в консервативной терапии мужского бесплодия, включая идиопатическую патозооспермию. Данная комбинация достоверно приводит к увеличению общего количества сперматозоидов и морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте, повышению их общей и прогрессивной подвижности (за счет улучшения митохондриального синтеза энергии, необходимой для активной

кинетики), а также способствует повышению «выживаемости» половых клеток [95].

В ряде двойных слепых контролируемых клинических исследований выявлена достоверная положительная связь между уровнями L-карнитина, ацетил-L-карнитина и подвижностью сперматозоидов у бесплодных мужчин. При этом связь была выраженнее у мужчин с более низкой исходной подвижностью сперматозоидов [60, 96]. G. Balercia и соавт. (2005) оценили влияние L-карнитина, ацетил-L-карнитина и их комбинации на кинетику сперматозоидов и общую способность поглощения свободных радикалов кислорода. В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании приняли участие 60 мужчин с идиопатической астенотератозоспермией. Результаты шестимесячной терапии показали высокую эффективность препаратов L-карнитина и ацетил-L-карнитина. Во время терапии в парах, где мужчины принимали L-карнитин, было зарегистрировано девять беременностей и еще пять беременностей в парах, где мужчины получали комбинированную терапию L-карнитином и ацетил-L-карнитином [97].

A. Garolla и соавт. (2005) изучали эффективность L-карнитина у 30 мужчин с астенотератоспермией в рамках двойного слепого исследования. Пациенты получали плацебо в течение трех месяцев, а затем L-карнитин в суточной дозе 2 г ежедневно в течение трех месяцев. Было отмечено улучшение подвижности сперматозоидов в группе мужчин с нормальным уровнем глутатион-пероксидазной активности [98].

Позитивные результаты применения комплекса L-карнитина и ацетил-L-карнитина в лечении бесплодия у мужчин были получены в ряде недавно проведенных крупных российских клинических исследований [99–102].

V.B. Михайличенко и соавт. (2014) достоверно установили, что через три месяца применения комплекса L-карнитина и ацетил-L-кар-

нитина (Спермактин®) доля сперматозоидов с поступательным движением (A+B) и доля морфологически нормальных форм сперматозоидов увеличились более чем в два раза, концентрация сперматозоидов в эякуляте выросла в 2,3 раза [101].

И.В. Виноградов и соавт. (2014) оценивали изменения в морфологии сперматозоидов после трехмесячного применения комплекса ацетил-L-карнитина и L-карнитина фумарата в комбинированной терапии с другими препаратами. Положительная динамика наблюдалась у 53,2% пациентов, значимых изменений не произошло у 44,3% пациентов, отрицательная динамика зафиксирована у 1,5% больных. Корреляционный анализ не выявил достоверной связи изменения морфологии сперматозоидов с остальными показателями спермограммы. Анализ по сопоставлению изменений доли морфологически нормальных форм сперматозоидов с числом беременностей у партнерш пациентов показал, что все беременности наступали при минимальном значении морфологии сперматозоидов в 8% [102].

По данным другого исследования, кратковременное применение L-карнитина может положительно повлиять на количество сперматозоидов и привести к успешной беременности при процедуре интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку [103]. Таким образом, позитивные эффекты L-карнитина/ацетил-L-карнитина в отношении кинематических и макроморфологических характеристик сперматозоидов установлены достаточно давно и хорошо изучены в исследованиях, выполненных на высоком доказательном уровне [59, 104, 105].

Влияние препаратов L-карнитина/ацетил-L-карнитина на микрохарактеристики (фрагментацию ДНК) сперматозоидов

В последние годы были проведены клинико-экспериментальные исследования, в которых среди



прочих рутинных стандартных параметров эякулята (концентрация, подвижность и макроморфология) целенаправленно изучался спермальный ОС. В частности, оценивались частота и степень выраженности фрагментации ДНК сперматозоидов с помощью соответствующих тест-систем (TUNEL-теста). Оказалось, что кроме уже известного эффекта – улучшения энергетического обмена в сперматозоидах (ликвидация спермальной митохондриальной дисфункции), L-карнитин/ацетил-L-карнитин дополнительно нивелировал влияние патологического спермального ОС, повышая устойчивость генетического аппарата (ДНК) сперматозоидов. Это проявлялось снижением частоты и степени выраженности фрагментации ДНК. Так, по экспериментальным данным, L-карнитин при добавлении в охлажденный эякулят животных более существенно (на 15,6%) снижал выраженность повреждений ДНК окислительной природы (фрагментацию) по сравнению с пируватом (на 9,0% соответственно). Это позволяет рассматривать L-карнитин как потенциальный эффективный спермальный консервант [106]. В экспериментах также показана высокая эффективность L-карнитина в защите от воздействия акриламида – синтетического материала, который широко применяется и обладает определенными мутагенными эффектами [107]. Эксперименты с эякулятом самцов крыс свидетельствуют о том, что предварительное применение L-карнитина достоверно повышает устойчивость сперматозоидов к воздействию различных лекарственных тестикулярных токсинов, в частности онкологических препаратов. Этот факт крайне важен для решения актуальной проблемы сохранения фертильности у мужчин с онкологической патологией, поскольку прием химиопрепаратов в виде монотерапии или как компонента комбинированной терапии неизбежно сопровождается репродуктивными потерями, нередко необратимы-

ми. Так, R.E. Cabral и соавт. (2014) в экспериментальной работе показали достаточно высокий протективный эффект L-карнитина в отношении часто применяемого в клинической практике мощного цитостатика доксорубина. Через 64 дня эксперимента частота фрагментации ДНК сперматозоидов, оцененной по TUNEL-тесту, оказалась достоверно ниже у крыс, леченных L-карнитином/доксорубицином, по сравнению с крысами, получавшими только доксорубин [108]. Добавление к криоконсервирующей среде L-карнитина в дозе 1–2 г приводило к значительному улучшению параметров человеческого эякулята после оттаивания по сравнению с образцами контрольной группы. В основной группе были лучше показатели общей и прогрессивной подвижности сперматозоидов, а также их жизнеспособности [109–111]. В другом исследовании добавление L-карнитина до процесса криоконсервации существенно снизило степень криоповреждений сперматозоидов как в астенозооспермических, так и в нормозооспермических образцах спермы, при этом защитный эффект был выраженнее именно при астенозооспермии [112]. Было показано, что дополнительное назначение поливитаминных препаратов, содержащих L-карнитин, в течение трех месяцев после оперативного лечения варикоцеле первой степени позволяло уменьшить частоту фрагментации ДНК на 22,1–34,3% и улучшить подвижность сперматозоидов в среднем на 31,3% на фоне увеличения общего количества сперматозоидов [113–115]. Каковы возможные механизмы защитного эффекта L-карнитина/ацетил-L-карнитина в отношении ДНК сперматозоидов? Одним из них может быть установленная способность L-карнитина/ацетил-L-карнитина существенно снижать уровень провоспалительных цитокинов и продуктов перекисного окисления липидов, в частности малондиальдегида,

в спермоплазме. В результате достоверно снижается степень выраженности цитокинового воспаления и частота фрагментации ДНК сперматозоидов, увеличивается концентрация природных антиоксидантов (в частности, оксида азота NO) [116]. Другим потенциальным ДНК-протективным механизмом может быть способность L-карнитина/ацетил-L-карнитина обеспечивать первичную антиоксидантную защиту сперматозоидов, нивелируя негативные эффекты ОС в клеточном эндоплазматическом ретикулуме за счет снижения концентрации свободных жирных кислот и избыточного клеточного ацетил-коэнзима А [117, 118].

Препараты L-карнитина и ацетил-L-карнитина в рутинной российской практике

Вот уже почти 20 лет в России широко применяется оригинальный комплекс, состоящий из комбинации L-карнитина фумарата и ацетил-L-карнитина, обогащенной фруктозой и лимонной кислотой (Спермактин®). Комплекс оказывает метаболическое действие, стимулирующее сперматогенез, повышает концентрацию и общее количество сперматозоидов, улучшает их подвижность и морфологию (форму, строение и другие показатели).

L-карнитина фумарат и ацетил-L-карнитин обеспечивают нормальное созревание и увеличивают подвижность сперматозоидов. При этом L-карнитина фумарат лучше, чем L-карнитин, проникает через мембраны в матрикс митохондрий, будучи связанным с жирными кислотами. Поэтому L-карнитина фумарат интенсифицирует обменные процессы (включая энергетические) в мужских половых клетках, обеспечивает полноценное созревание сперматозоидов, стабилизируя их клеточные мембраны, снижает частоту фрагментации ДНК сперматозоидов.

Фруктоза – основной источник энергии для сперматозоидов, оказывает потенцирующее влияние на фертильные (оплодотворяющие)

андрология



свойства эякулята. Лимонная кислота способствует разжижению семенной жидкости и активации гиалуронидазы – фермента, обеспечивающего проникновение сперматозоида в яйцеклетку [119].

Спермактин® прошел целый ряд доказательных клинико-лабораторных испытаний в России, поэтому рекомендован Лигой специалистов мужской репродукции для коррекции всех форм нарушений сперматогенеза и подготовки мужчин к протоколу ЭКО.

Совсем недавно в России стала доступна новая форма комплекса – Спермактин Форте®. В ней традиционный состав усилен еще одним мощным антиоксидантом – антигипоксантом с доказанным метаболическим эффектом (в том числе при мужском бесплодии) – альфа-липоевой кислотой (100 мг на саше) [120–123]. Это позволило оптимизировать и усилить антиоксидантные свойства комплекса, который, как и Спермактин®, имеет следующие официальные показания к применению:

- подготовка мужчин к зачатию;
- снижение подвижности и оплодотворяющей способности сперматозоидов;
- олигоастенозооспермия III–IV стадии;
- подготовка к проведению вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку и др.);
- улучшение показателей эякулята при донорстве и криоконсервации;

- снижение фертильности, вызванное ОС.

Заключение

В настоящее время получены убедительные доказательства существенного негативного вклада ОС в патогенез практически всех заболеваний современного человека, а также установлены многие молекулярно-клеточные механизмы ОС. «Если энергетический баланс организма ниже среднего, организм не может сопротивляться болезненным агрессиям и безнадежно заболевает. Медицина калечащая должна уступить место медицине, старающейся повысить энергетический баланс», – так пророчески писал еще в 1963 г. в книге «Тайная мудрость человеческого организма» великий русский врач и философ А.С. Залманов.

Сегодня, пожалуй, никому не надо доказывать, что ОС – это универсальный механизм патогенеза всех возраст-ассоциированных заболеваний, при этом выраженность ОС усиливается с возрастом. Самыми первыми патофизиологическими мишенями любого ОС становятся высокоспециализированные и потому наиболее энергопотребляющие клетки организма, к которым относятся в том числе половые клетки (сперматозоиды у мужчин и яйцеклетки у женщин). Вот почему ОС сегодня – неизбежный атрибут бесплодия и его универсальный патогенетический механизм независимо от первопричины нарушения фертильности. ОС априори существует в организме

мужчины (физиологический ОС), однако при бесплодии ОС приобретает патологический характер. Патологический ОС существенно ухудшает результаты любой профильной терапии мужского бесплодия, если пациенту одновременно не назначается метаболическая антиоксидантная терапия, способная эффективно нивелировать системные и локальные (тестикулярные) механизмы ОС.

В настоящее время на фармацевтическом рынке России имеется единственный комплекс с доказанным антиоксидантным действием – Спермактин Форте®. Его усиленная формула позволяет осуществлять эффективное фармакологическое сопровождение любых вариантов лечения мужского бесплодия независимо от их причины. Спермактин Форте® как базовый метаболический антиоксидантный компонент комплексной терапии любых форм мужского бесплодия обладает высокой эффективностью и безопасностью и позволяет реализовать главный принцип медицины «лечить больного, а не болезнь». Очевидно, что более широко применение Спермактина Форте® в рутинной клинической практике позволит действительно осуществить прорыв в консервативной терапии любых форм мужской репродукции, в том числе идиопатического мужского бесплодия, высокая частота которого в России, достигающая 60–70%, не может не вызывать опасения. 🌐

Литература

1. *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др.* Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма «Слово», 2006.
2. *Rahal A., Kumar A., Singh V. et al.* Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. ID 761264.
3. *Bartz R.R., Piantadosi C.A.* Clinical review: oxygen as a signaling molecule // *Crit. Care.* 2010. Vol. 14. № 5. ID 234.
4. *Костюк В.А., Потапович А.И.* Биорадикалы и биоантиоксиданты. Минск: БГУ, 2004.
5. *Jones D.P.* Radical-free biology of oxidative stress // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2008. Vol. 295. № 4. P. C849–868.
6. *Carmeli E., Coleman R., Reznick A.Z.* The biochemistry of aging muscle // *Exp. Gerontol.* 2002. Vol. 37. № 4. P. 477–489.
7. *Baird A.H., Bhagooli R., Ralph P.J., Takahashi S.* Coral bleaching: the role of the host // *Trends Ecol. Evol.* 2009. Vol. 24. № 1. P. 16–20.
8. *Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тюзиков И.А. и др.* Окислительный стресс как причина системного старения. Роль препаратов альфа-липоевой кислоты (Эспа-Липон) в лечении и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний // *Фарматека.* 2014. № 6. С. 45–56.
9. *Dinarello C.A.* Proinflammatory cytokines // *Chest.* 2000. Vol. 118. № 2. P. 503–508.
10. *Sastre J., Pallardó F.V., Garcia de la Asuncion J., Viña J.* Mitochondria, oxidative stress and aging // *Free Radic. Res.* 2000. Vol. 32. № 3. P. 189–198.

Спермактин® форте

- Эффективная терапия всех форм патоспермии
- Полноценная подготовка пациентов к ЭКО-ИКСИ
- Доказанная эффективность

α-Липоевая кислота
Ацетил-L-карнитин
L-карнитин



Сделано в США





11. Weinert B.T., Timiras P.S. Invited review: theories of aging // *J. Appl. Physiol.* 2003. Vol. 95. № 4. P. 1706–1716.
12. Ворслов Л.О., Калинин С.Ю., Тадзиева И.В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая: метаболическая невропатия, легко диагностировать, трудно лечить // *Эффективная фармакотерапия. Урология.* 2013. № 1. С. 32–37.
13. Walczak-Jedrzejowska R., Wolski J.K., Slowikowska-Hilczler J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility // *Cent. European J. Urol.* 2013. Vol. 66. № 1. P. 60–67.
14. Agarwal A., Roychoudhury S., Bjugstad K.B., Cho C.L. Oxidation-reduction potential of semen: what is its role in the treatment of male infertility? // *Ther. Adv. Urol.* 2016. Vol. 8. № 5. P. 302–318.
15. Ko E.Y., Sabanegh E.S., Agarwal A. Male infertility testing: reactive oxygen species and antioxidant capacity // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 102. № 6. P. 1518–1527.
16. Fisher H.M., Aitken R.J. Comparative analysis of the ability of precursor germ cells and epididymal spermatozoa to generate reactive oxygen metabolites // *J. Exp. Zool.* 1997. Vol. 277. № 5. P. 390–400.
17. Aitken R.J. The Amoroso Lecture. The human spermatozoon – a cell in crisis? // *J. Reprod. Fertil.* 1999. Vol. 115. № 1. P. 1–7.
18. Fraczek M., Kurpisz M. The redox system in human semen and peroxidative damage of spermatozoa // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online).* 2005. Vol. 59. P. 523–534.
19. Gomez E., Buckingham D.W., Brindle J. et al. Development of an image analysis system to monitor the retention of residual cytoplasm by human spermatozoa: correlation with biochemical markers of the cytoplasmic space, oxidative stress, and sperm function // *J. Androl.* 1996. Vol. 17. № 3. P. 276–287.
20. Aziz N., Saleh R.A., Sharma R.K. et al. Novel association between sperm reactive oxygen species production, sperm morphological defects, and the sperm deformity index // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. № 2. P. 349–354.
21. Henkel R., Schill W.B. Sperm separation in patients with urogenital infections // *Androl.* 1998. Vol. 30. Suppl. 1. P. 91–97.
22. 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.
23. Shang Y., Liu C., Cui D. et al. The effect of chronic bacterial prostatitis on semen quality in adult men: a meta-analysis of case-control studies // *Sci. Rep.* 2014. Vol. 4. ID 7233.
24. De Celis R., Pedron-Nuevo N., Feria-Velasco A. Toxicology of male reproduction in animals and humans // *Arch. Androl.* 1996. Vol. 37. № 3. P. 201–218.
25. Agarwal A., Sharma R.K., Desai N.R. et al. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility // *Urology.* 2009. Vol. 73. № 3. P. 461–469.
26. Tiseo B.C., Esteves S.C., Cocuzza M.S. Summary evidence on the effects of varicocele treatment to improve natural fertility in subfertile men // *Asian J. Androl.* 2016. Vol. 18. № 2. P. 239–245.
27. Baazeem A., Belzile E., Ciampi A. et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair // *Eur. Urol.* 2011. Vol. 60. № 4. P. 796–808.
28. Galecka E., Jacewicz R., Mrowicka M. et al. Antioxidative enzymes – structure, properties, functions // *Pol. Merkur. Lekarski.* 2008. Vol. 25. № 147. P. 266–268.
29. Peeker R., Abramsson L., Marklund S.L. Superoxide dismutase isoenzymes in human seminal plasma and spermatozoa // *Mol. Hum. Reprod.* 1997. Vol. 3. № 12. P. 1061–1066.
30. Scibior D., Czczot H. Catalase: structure, properties, functions // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online).* 2006. Vol. 60. P. 170–180.
31. Pfeifer H., Conrad M., Roethlein D. et al. Identification of a specific sperm nuclei selenoenzyme necessary for protamine thiol cross-linking during sperm maturation // *FASEB J.* 2001. Vol. 15. № 7. P. 1236–1238.
32. Yeung C.H., Cooper T.G., De Geyter M. et al. Studies on the origin of redox enzymes in seminal plasma and their relationship with results of in-vitro fertilization // *Mol. Hum. Reprod.* 1998. Vol. 4. № 9. P. 835–839.
33. Agarwal A., Nallella K.P., Allamaneni S.S., Said T.M. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature // *Reprod. Biomed. Online.* 2004. Vol. 8. № 6. P. 616–627.
34. Wright C., Milne S., Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility // *Reprod. Biomed. Online.* 2014. Vol. 28. № 6. P. 684–703.
35. Agnihotri S.K., Agrawal A.K., Hakim B.A. et al. Mitochondrial membrane potential (MMP) regulates sperm motility // *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 2016. Vol. 52. № 9. P. 953–960.
36. Кидун К.А., Угольник Т.С. Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе патоспермий при окислительном стрессе // *Проблемы здоровья и экологии.* 2013. № 2. С. 20–24.
37. Тюзиков И.А. Митохондриальная дисфункция как причина мужского бесплодия и системного старения // *Казахский фармацевтический вестник.* 2014. № 20. С. 4–5.
38. Kumar D.P., Sangeetha N. Mitochondrial DNA mutations and male infertility // *Indian J. Hum. Genet.* 2009. Vol. 15. № 3. P. 93–97.
39. Sabeti P., Pourmasumi S., Rahiminia T. et al. Etiologies of sperm oxidative stress // *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd).* 2016. Vol. 14. № 4. P. 231–240.
40. Agarwal A., Cho C.L., Esteves S.C. Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation? // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 28. № 3. P. 164–171.
41. Osman A., Alsomait H., Seshadri S. et al. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online.* 2015. Vol. 30. № 2. P. 120–127.
42. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Brown J. et al. Antioxidants for male subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 12. CD007411.
43. Aitken R.J., Gibb Z., Baker M.A. et al. Causes and consequences of oxidative stress in spermatozoa // *Reprod. Fertil. Dev.* 2016. Vol. 28. № 1–2. P. 1–10.
44. Stramová X., Hampl R., Stěpán J., Kandár R. Role of fatty acids in sperm membrane // *Ceska Gynecol.* 2014. Vol. 79. № 2. P. 103–106.



45. Niu D.M., Wang J.J. Lipids in the sperm plasma membrane and their role in fertilization // *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2009. Vol. 15. № 7. P. 651–655.
46. Sarkar O., Bahrainwala J., Sekaran S. et al. Impact of inflammation on male fertility // *Front. Biosci. (Elite Ed.)*. 2011. Vol. 3. P. 89–95.
47. Bener A., Al-Ansari A.A., Zirie M., Al-Hamaq A.O. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? // *Int. Urol. Nephrol.* 2009. Vol. 41. № 4. P. 777–784.
48. Мсхалая Г.Ж., Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. и др. Мужское бесплодие. М.: Практическая медицина, 2014.
49. Тюзиков И.А. Метаболический синдром и мужское бесплодие (обзор литературы) // *Андрология и генитальная хирургия*. 2013. № 2. С. 5–10.
50. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. и др. Ожирение, инсулинорезистентность и репродуктивное здоровье мужчины: патогенетические взаимодействия и современная патогенетическая фармакотерапия // *Эффективная фармакотерапия*. 2015. Вып. 27. Урология и нефрология. Спецвыпуск «Мужское здоровье». С. 66–79.
51. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. и др. Ожирение (инсулинорезистентность) и бесплодие – две стороны одной медали: патогенетические взаимодействия и возможности современной фармакотерапии // *Cop-silium Medicum*. 2015. Т. 17. № 4. С. 51–58.
52. Ramasamy R., Stahl P.J., Schlegel P.N. Medical therapy for spermatogenic failure // *Asian J. Androl.* 2012. Vol. 14. № 1. P. 57–60.
53. Ross C., Morriss A., Khairy M. et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility // *Reprod. Biomed. Online*. 2010. Vol. 20. № 6. P. 711–723.
54. Showell M.G., Brown J., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 1. CD007411.
55. Imamovic K.S., Pinter B. Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia // *Biomed. Res. Int.* 2014. 2014. ID 426951.
56. Yao D.F., Mills J.N. Male infertility: lifestyle factors and holistic, complementary, and alternative therapies // *Asian J. Androl.* 2016. Vol. 18. № 3. P. 410–418.
57. Garg H., Kumar R. Empirical drug therapy for idiopathic male infertility: what is the new evidence? // *Urology*. 2015. Vol. 86. № 6. P. 1065–1075.
58. Mehni M.N., Ketabchi A.A., Hosseini E. Combination effect of Pentoxifylline and L-carnitine on idiopathic oligoasthenoteratozoospermia // *Iran J. Reprod. Med.* 2014. Vol. 12. № 12. P. 817–820.
59. Zhou X., Liu F., Zhai S. Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 16. Suppl. 1. P. 383–390.
60. 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. 6. № 81. P. 1578–1584.
61. Peivandi S., Abasali K., Narges M. Effects of L-carnitine on infertile men's spermogram: a randomised clinical trial // *J. Reprod. Infertil.* 2010. Vol. 10. № 4. P. 245–251.
62. Costa M., Canule D., Filicori M. et al. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study // *Andrologia*. 1994. Vol. 26. № 3. P. 155–159.
63. Agarwal A. Carnitines and male infertility // *Reprod. Biomed. Online*. 2004. Vol. 8. № 4. P. 376–384.
64. Галимов Ш.Н., Громенко Д.С., Галимова Э.Ф. и др. Влияние L-карнитина на показатели эякулята у мужчин из бесплодных пар // *Урология*. 2012. № 1. С. 47–51.
65. Фесенко В.Н., Михайличенко В.В., Новиков А.И., Фесенко С.В. Оценка влияния L-карнитина гартрата на репродуктивную функцию мужчин фертильного возраста // *Проблемы репродукции*. 2011. № 6. С. 63–65.
66. Тарасов Н.И., Бавильский В.Ф., Кандалов А.М., Матыгин А.С. Эффективность и безопасность применения Карнитона в комплексной терапии больных с патоспермией // *Андрология и генитальная хирургия*. 2011. № 3. С. 64–68.
67. Ahmadi S., Bashiri R., Ghadiri-Anari A., Nadjarzadeh A. Antioxidant supplements and semen parameters: an evidence based review // *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd.)*. 2016. Vol. 14. № 12. P. 729–736.
68. Ener K., Aldemir M., Işık E. et al. The impact of vitamin E supplementation on semen parameters and pregnancy rates after varicocele: a randomised controlled study // *Andrologia*. 2016. Vol. 48. № 7. P. 829–834.
69. Gvozdjáková A., Kucharská J., Dubravický J. et al. Coenzyme Q₁₀, α-tocopherol, and oxidative stress could be important metabolic biomarkers of male infertility // *Dis. Markers*. 2015. Vol. 2015. ID 827941.
70. Deng X.L., Li Y.M., Yang X.Y. et al. Efficacy and safety of vitamin D in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia // *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2014. Vol. 20. № 12. P. 1082–1085.
71. Arcaniolo D., Favilla V., Tiscione D. et al. Is there a place for nutritional supplements in the treatment of idiopathic male infertility? // *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2014. Vol. 86. № 3. P. 164–170.
72. Okon U.A., Utuk I.I. Ascorbic acid treatment elevates follicle stimulating hormone and testosterone plasma levels and enhances sperm quality in albino Wistar rats // *Niger Med. J.* 2016. Vol. 57. № 1. P. 31–36.
73. Kothari R.P., Chaudhari A.R. Zinc levels in seminal fluid in infertile males and its relation with serum free testosterone // *J. Clin. Diagn. Res.* 2016. Vol. 10. № 5. P. CC05–CC08.
74. Zhao J., Dong X., Hu X. et al. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: a systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. ID 22386.
75. Chan D., McGraw S., Klein K. et al. Stability of the human sperm DNA methylome to folic acid fortification and short-term supplementation // *Hum. Reprod.* 2017. Vol. 32. № 2. P. 272–283.
76. Liu K., Zhao R., Shen M. et al. Role of genetic mutations in folate-related enzyme genes on male infertility // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. ID 15548.
77. Esmaili V., Shahverdi A.H., Moghadasian M.H. et al. Dietary fatty acids affect semen quality: a review // *Andrology*. 2015. Vol. 3. № 3. P. 450–461.
78. Tang L.X., Yuan D.J., Wang Q.L. et al. Association of decreased spermatozoa omega-3 fatty acid levels and increased



- oxidative DNA damage with varicocele in infertile men: a case control study // *Reprod. Fertil. Dev.* 2016. Vol. 28. № 5. P. 648–654.
79. *Safarinejad M.R., Safarinejad S.* The roles of omega-3 and omega-6 fatty acids in idiopathic male infertility // *Asian J. Androl.* 2012. Vol. 14. № 4. P. 514–515.
80. *Safarinejad M.R.* Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a double-blind, placebo-controlled, randomised study // *Andrologia.* 2011. Vol. 43. № 1. P. 38–47.
81. *Haghighian H.K., Haidari F., Mohammadi-Asl J., Dadfar M.* Randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial examining the effects of alpha-lipoic acid supplement on the spermatogram and seminal oxidative stress in infertile men // *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 104. № 2. P. 318–324.
82. *Ibrahim S.F., Osman K., Das S. et al.* A study of the antioxidant effect of alpha lipoic acids on sperm quality // *Clinics (Sao Paulo).* 2008. Vol. 63. № 4. P. 545–550.
83. *Mohasseb M., Ebied S., Yehia M.A., Hussein N.* Testicular oxidative damage and role of combined antioxidant supplementation in experimental diabetic rats // *J. Physiol. Biochem.* 2011. Vol. 67. № 2. P. 185–194.
84. *Golbidi S., Laher I.* Antioxidant therapy in human endocrine disorders // *Med. Sci. Monit.* 2010. Vol. 16. № 1. P. RA9–RA24.
85. *Comhaire F.H., Mahmoud A.* The role of food supplements in the treatment of the infertile man // *Reprod. Biomed. Online.* 2003. Vol. 7. № 4. P. 385–391.
86. *Moslemi M.K., Tavanbakhsh S.* Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate // *Int. J. Gen. Med.* 2011. Vol. 4. P. 99–104.
87. *Radigue C., Es-Slami S., Soufir J.C.* Relationship of carnitine transport across the epididymis to blood carnitine and androgens in rats // *Arch. Androl.* 1996. Vol. 37. № 1. P. 27–31.
88. *Enomoto A., Wempe M.F., Tsuchida H. et al.* Molecular identification of a novel carnitine transporter specific to human testis. Insights into the mechanism of carnitine recognition // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. № 39. P. 36262–36271.
89. *Ames B.N.* A role for supplements in optimizing health: the metabolic tune-up // *Arch. Biochem. Biophys.* 2004. Vol. 423. № 1. P. 227–234.
90. *Johansen L., Böhmer T.* Carnitine-binding related suppressed oxygen uptake by spermatozoa // *Arch. Androl.* 1978. Vol. 1. № 4. P. 321–324.
91. *Cotton L.M., Rodriguez C.M., Suzuki K. et al.* Organic cation/carnitine transporter, OCTN2, transcriptional activity is regulated by osmotic stress in epididymal cells // *Mol. Reprod. Dev.* 2010. Vol. 77. № 2. P. 114–125.
92. *De Rosa M., Boggia B., Amalfi B. et al.* Correlation between seminal carnitine and functional spermatozoal characteristics in men with semen dysfunction of various origins // *Drugs R D.* 2005. Vol. 6. № 1. P. 1–9.
93. *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.
94. *Mongioi L., Calogero A.E., Vicari E. et al.* The role of carnitine in male infertility // *Andrology.* 2016. Vol. 4. № 5. P. 800–807.
95. *Тюзинов И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. и др.* Оптимизация клинического применения комплекса L-карнитина и ацетил-L-карнитина в современной фармакотерапии идиопатического мужского бесплодия // *Эффективная фармакотерапия. Урология.* 2013. № 1. С. 44–48.
96. *Moncada M.L., Vicari E., Cimino C. et al.* Effects of acetylcarnitine treatment in oligoasthenospermic patients // *Acta Eur. Fertil.* 1992. Vol. 23. № 5. P. 221–224.
97. *Balercia G., Regoli F., Armeni T. et al.* Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 84. № 3. P. 662–671.
98. *Garolla A., Maiorino M., Roverato A. et al.* Oral carnitine supplementation increases sperm motility in asthenozoospermic men with normal sperm phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase levels // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. № 2. P. 355–361.
99. *Божедомов В.А., Николаева М.А., Теодорович О.В.* Нормализация акросомальной реакции сперматозоидов в результате комплексной терапии карнитином, фруктозой и лимонной кислотой // *Проблемы репродукции.* 2003. Т. 9. № 6. С. 84–87.
100. *Кузин В.М.* Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике) // *РМЖ.* 2003. Т. 11. № 10. С. 609–613.
101. *Михайличенко В.В., Новиков А.И., Фесенко В.Н. и др.* Результаты применения комплекса ацетил-L-карнитина и L-карнитина в лечении бесплодия у мужчин // *Андрология и генитальная хирургия.* 2014. № 2. С. 70–73.
102. *Виноградов И.В., Таблия М.Ю., Родионов М.А., Виноградова Л.М.* Результаты общероссийского исследования эффективности комплекса ацетил-L-карнитина и L-карнитина фумарата в лечении бесплодия у мужчин // *Андрология и генитальная хирургия.* 2014. № 3. С. 80–83.
103. *Wu Z., Lu X., Wang Y. et al.* Short-term medication of L-carnitine before intracytoplasmic sperm injection for infertile men with oligoasthenozoospermia // *Zhonghua Nan Ke Xue* 2012. Vol. 18. № 3. P. 253–256.
104. *Shang X.J., Wang L.L., Mo D.S. et al.* Effect and safety of L-carnitine in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia: a systemic review // *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2015. Vol. 21. № 1. P. 65–73.
105. *Cao Y., Wang X., Li S. et al.* The effects of L-carnitine against cyclophosphamide-induced injuries in mouse testis // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2017. Vol. 120. № 2. P. 152–158.
106. *Gibb Z., Lambourne S.R., Quadrelli J. et al.* L-carnitine and pyruvate are prosurvival factors during the storage of stallion spermatozoa at room temperature // *Biol. Reprod.* 2015. Vol. 93. № 4. ID 104.
107. *Alzahrani H.A.* Protective effect of l-carnitine against acrylamide-induced DNA damage in somatic and germ cells of mice // *Saudi J. Biol. Sci.* 2011. Vol. 18. № 1. P. 29–36.
108. *Cabral R.E., Okada F.K., Stumpp T. et al.* Carnitine partially protects the rat testis against the late damage produced by doxorubicin administered during pre-puberty // *Andrology.* 2014. Vol. 2. № 6. P. 931–942.



109. Manee-In S., Parmornsupornvichit S., Kraiprayoon S. et al. L-carnitine supplemented extender improves cryopreserved-thawed cat epididymal sperm motility // Asian-Australas. J. Anim. Sci. 2014. Vol. 27. № 6. P. 791–796.
110. Bucak M.N., Tuncer P.B., Sariözkan S. et al. Effects of antioxidants on post-thawed bovine sperm and oxidative stress parameters: antioxidants protect DNA integrity against cryodamage // Cryobiology. 2010. Vol. 61. № 3. P. 248–253.
111. Sariözkan S., Bucak M.N., Tuncer P.B. et al. Influence of various antioxidants added to TCM-199 on post-thaw bovine sperm parameters, DNA integrity and fertilizing ability // Cryobiology. 2014. Vol. 68. № 1. P. 129–133.
112. Zhang W., Li F., Cao H. et al. Protective effects of l-carnitine on astheno- and normozoospermic human semen samples during cryopreservation // Zygote. 2016. Vol. 24. № 2. P. 293–300.
113. Gual-Frau J., Abad C., Amengual M.J. et al. Oral antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients // Hum. Fertil. (Camb.). 2015. Vol. 18. № 3. P. 225–229.
114. Pourmand G., Movahedin M., Dehghani S. et al. Does L-carnitine therapy add any extra benefit to standard inguinal varicocelelectomy in terms of deoxyribonucleic acid damage or sperm quality factor indices: a randomized study // Urology. 2014. Vol. 84. № 4. P. 821–825.
115. Sofimajidpour H., Ghaderi E., Ganji O. Comparison of the effects of varicocelelectomy and oral l-carnitine on sperm parameters in infertile men with varicocele // J. Clin. Diagn. Res. 2016. Vol. 10. № 4. P. 7–10.
116. Abd-Allah A.R., Helal G.K., Al-Yahya A.A. et al. Pro-inflammatory and oxidative stress pathways which compromise sperm motility and survival may be altered by L-carnitine // Oxid. Med. Cell. Longev. 2009. Vol. 2. № 2. P. 73–81.
117. Sleboda J., Pourfarzam M., Bartlett K., Osmundsen H. Effects of added l-carnitine, acetyl-CoA and CoA on peroxisomal beta-oxidation of [U-14C]hexadecanoate by isolated peroxisomal fractions // Biochim. Biophys. Acta. 1995. Vol. 1258. № 3. P. 309–318.
118. Spriet L.L., Dyck D.J., Cederblad G., Hultman E. Effects of fat availability on acetyl-CoA and acetylcarnitine metabolism in rat skeletal muscle // Am. J. Physiol. 1992. Vol. 263. № 3. Pt. 1. P. 653–659.
119. Спермактин. Инструкция по применению // www.rlsnet.ru/baa_tn_id_26154.htm.
120. Hiller S., DeKroon R., Hamlett E.D. et al. Alpha-lipoic acid supplementation protects enzymes from damage by nitrosative and oxidative stress // Biochim. Biophys. Acta. 2016. Vol. 1860. № 1. Pt. A. P. 36–45.
121. Bonnefont-Rousselot D. Antioxidant and anti-AGE therapeutics: evaluation and perspectives // J. Soc. Biol. 2001. Vol. 195. № 4. P. 391–398.
122. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Курникова И.А. и др. Современный взгляд на возможности применения альфа-липоевой кислоты // Эффективная фармакотерапия. Урология. 2012. № 1. С. 54–58.
123. Барабой В.А. Альфа-липоевая – дигидролипоевая кислоты – активная биоантиоксидантная и биорегуляторная система // Украинский биохимический журнал. 2005. Т. 77. № 3. С. 20–26.

Oxidative Stress and Male Infertility – XXI-Century Inter-Related Pandemics. Current Pharmacotherapeutic Opportunities of Pathogenetic Correction of Spermatogenesis Disorders with L-Carnitine/Acetyl-L-Carnitine

S.Yu. Kalinchenko^{1,2}, I.A. Tyuzikov¹

¹ Clinic of Professor Kalinchenko, Moscow

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

At present, an impact of male factor into familial infertility reaches up to 50%. However, in most cases the results of conservatively treated male infertility still remain unsatisfactory. Frequently, certain nosologies that might be caused by impaired male fertility are detected and corrected, but general universal mechanisms resulting in infertility are not taken into account. Oxidative stress in spermatozoa represents a direct pathogenetic mechanism of impaired spermatogenesis underlying virtually all types of male infertility. It has various manifestations generally being exhibited in developing mitochondrial dysfunction and sperm DNA fragmentation negatively affecting both macro- and microscopic features of gametes: from motility up to fertilizing capacity seemingly 'healthy' spermatozoa. By now, a great body of evidence database confirming efficacy of using antioxidant drugs in a combination therapy of male infertility has been accumulated in research literature and clinical practice. Antioxidant therapy increases rate of natural frequency of natural as well as IVF conceptions. L-carnitine/acetyl-L-carnitine complex is one of few antioxidants with verified positive effect on oxidative stress in spermatozoa. It allows recommending it as a basic metabolic antioxidant therapy for all types of male infertility regardless of underlying cause and correcting methods.

Key words: male infertility, oxidative stress, mitochondrial sperm dysfunction, sperm DNA fragmentation, pharmacotherapy, L-carnitine, acetyl-L-carnitine

андрология

¹ Клиника
профессора
Калинченко,
Москва

² Российский
университет
дружбы народов,
Москва

Ноктурия как интегративная комплексная проблема: патогенетическая роль возрастного дефицита вазопрессина и возможности современной фармакотерапии его аналогом десмопрессин

И.А. Тюзиков¹, С.Ю. Калинин^{1, 2}

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

В обзорной статье на основе результатов современных доказательных исследований рассматриваются эпидемиологические, патогенетические и фармакотерапевтические аспекты симптома ночного мочеиспускания (ноктурии). В настоящее время сформировалась общепринятая концепция ноктурии как раннего лишённого гендерной окраски атрибута биологического старения с мультифакторным патогенезом. Частота ноктурии как у мужчин, так и у женщин неуклонно прогрессирует с возрастом. Ноктурия часто протекает и прогрессирует на фоне возраст-ассоциированных заболеваний, с которыми достоверно патогенетически взаимосвязана. Так, появление ноктурии усугубляет клиническое течение возрастной психосоматической патологии, и, наоборот, возраст-ассоциированные заболевания и их терапия способны индуцировать ноктурию и способствовать ее прогрессированию, замыкая, таким образом, порочный круг патогенеза всех коморбидных возраст-ассоциированных заболеваний. Резко снижаются качество жизни и выживаемость пожилых людей на фоне одновременного увеличения риска летальных исходов от любых причин. Следовательно, раннее выявление и эффективная коррекция ноктурии становятся одной из наиболее актуальных междисциплинарных проблем антивозрастной клинической медицины. Подходы к эффективной патогенетической коррекции ноктурии должны быть основаны на ее важнейших патофизиологических механизмах. Среди них решающее значение имеет 24-часовая и/или ночная полиурия, связанная в том числе с возрастным дефицитом антидиуретического гормона (вазопрессина). В статье представлены доказательства клинической эффективности синтетического аналога вазопрессина (десмопрессина) и целесообразности его использования в рамках комплексной патогенетической фармакотерапии ноктурии и у мужчин, и у женщин.

Ключевые слова: ноктурия, эпидемиология, патогенез, ночная полиурия, 24-часовая полиурия, вазопрессин (антидиуретический гормон), десмопрессин

Введение

Длительное время патофизиология и нейрофизиология, а тем более эндокринология ночного мочеиспускания (ноктурии) в отечественной науке практически не изучались. Повышенный интерес к симптому ночных мочеиспусканий возник в конце 1990-х гг., когда исследования (в том числе ставшие классическими уродинамические исследования и суточный уродинамический мониторинг) показали клиническую неоднородность данной категории пациентов с точки зрения гендерной этиологии и патогенеза ночного мочеиспускания. Это привело к необходимости пересмотра и стандартизации терминов. В 2002 г. Комитет Международного общества по проблеме недержания мочи (International Continence Society) предложил единый термин «ноктурия» для обозначения симптома ночного мочеиспускания (необходимость вставать ночью один и более раз с целью опорожнения мочевого пузыря) [1, 2]. В норме человек независимо от пола и возраста не должен прерывать ночной сон из-за потребности вставать мочиться, поэтому появление и прогрессирование noctурии всегда свидетельствуют о нездоровье человека [3]. Даже однократная noctурия рассматривается сегодня как патологическое состояние, требующее комплексной диагностики и максимально ранней коррекции с целью улучшения качества жизни человека [2]. К настоящему времени уже накоплено достаточно доказательств того, что noctурия является одним из ранних маркеров биологического старения, так как практически одинаково часто наблюдается как у мужчин, так и у женщин и достоверно прогрессирует с возрастом [4].

Современная эпидемиология noctурии

Ноctурия – один из наиболее частых и тягостных симптомов нижних мочевых путей (СНМП)

как у мужчин, так и женщин. Ноctурия может дебютировать в раннем возрасте (более 1/3 людей до 40 лет уже страдают noctурией, а 13–17% пациентов в этой возрастной группе встают мочиться ночью более двух раз) [5]. При этом частота noctурии увеличивается с возрастом (рисунок) [3, 5–7].

Частота однократной noctурии у молодых мужчин 20–40 лет в среднем в популяции составляет 11–35,2%, двукратной noctурии – 2–16,6%. Аналогичные показатели для женщин достигают 20,4–43,9 и 4,4–18% соответственно [8]. Среди лиц старше 70 лет однократную noctурию отмечают 35–93% мужчин и 74,1–77,1% женщин, двукратную – 29–59,3 и 28,3–61,5% соответственно. Более 60% пожилых людей встают мочиться ночью два и более раз [8, 9]. Частота noctурии (два и более ночных мочеиспусканий) в общей популяции людей старше 60 лет составляет 213 новых случаев на 1000 человек в год за два года наблюдения. При этом показатель для мужчин составляет 75 новых случаев на 1000 мужчин в год за пять лет наблюдения и 126 новых случаев на 1000 мужчин в год за десять лет наблюдения. У женщин частота двукратной noctурии увеличивается на 2,7% в течение пяти лет после рождения ребенка и на 5,9% в течение последующих 12 лет наблюдения [9]. По данным S. Jackson (1999), noctурия встречается у 10% пациентов обоего пола в возрасте до 40 лет и более чем у 80% пациентов старше 80 лет [10].

Таким образом, современные эпидемиологические исследования позволяют охарактеризовать noctурию как актуальную медико-социальную и междисциплинарную проблему медицины и здравоохранения без гендерных специфических черт (универсальный патологический клинический феномен). При этом noctурия неуклонно прогрессирует с возрастом у представителей обоих полов и активно молодеет. В то же время качест-

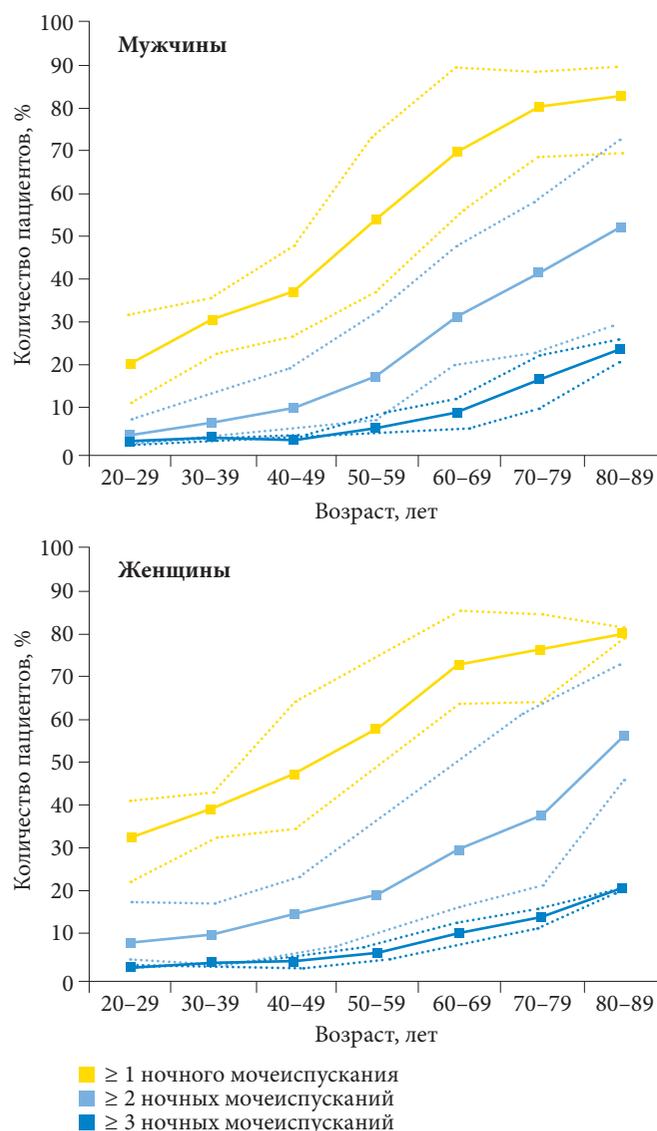


Рисунок. Частота и выраженность noctурии у мужчин и женщин в зависимости от возраста [3]

во оказания эффективной медицинской помощи населению, страдающему noctурией, в подавляющем большинстве случаев неудовлетворительно [11].

Взаимосвязь noctурии с другими возраст-ассоциированными патологическими состояниями и заболеваниями

Из всех СНМП noctурия не только является самым распространенным и ранним симптомом, но и оказывает самое негативное влияние на качество жизни стареющего человека [12–14].

Ноктурия достоверно ассоциируется с большинством возрастных заболеваний и патологических состояний: метаболическим синдромом, ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа, нарушением функции кишечника, болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера, инсомнией, сердечной недостаточностью, саркопенией, остеопенией/остеопорозом, падениями и переломами, тревожно-депрессивными расстройствами, дефицитом половых гормонов, хроническими заболеваниями почек, социальной изоляцией и т.д. [15–24]. Эти связи носят чаще всего двусторонний характер: с одной стороны, ноктурия оказывает существенное неблагоприятное влияние на клиническое течение указанных заболеваний, а с другой, возраст-ассоциированные заболевания создают патогенетические условия для развития ноктурии. При этом некоторые из них впервые появляются при старении, а другие начинают катастрофически быстро прогрессировать на фоне ноктурии [25]. Нарушения ночного сна, связанные с ноктурией, существенно и достоверно повышают риск летального исхода у пожилых людей в 1,93 раза [26]. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что ноктурия – независимый фактор риска плохого качества ночного сна, а плохой ночной сон – независимый фактор риска ухудшения физического и психического компонента качества жизни пациентов [27]. По данным L. Wen и соавт. (2013), ноктурия у лиц старше 40 лет достоверно ассоциируется с риском сердечно-сосудистых заболеваний у обоих полов, а также сахарного диабета 2-го типа у мужчин и артериальной гипертензии у женщин, независимо от уровня их образования, профессии, гражданского статуса и индекса массы тела [28, 29]. Мужчины в возрасте 60 лет с умеренной ноктурией более склонны к раз-

витию ишемической болезни сердца, чем мужчины без ноктурии, и имеют больше шансов умереть, чем мужчины аналогичного возраста, но без ноктурии [30].

Умеренная ноктурия выявляется у 59,6% больных с сахарным диабетом 2-го типа, а тяжелая ноктурия имеет место у 25,3% из них [31, 32], при этом тяжелая ноктурия сопровождается повышением смертности независимо от возраста пациента и длительности диабета 2-го типа [32].

Существует достоверная связь между ноктурией и депрессией, но механизмы такой ассоциации пока изучены недостаточно. С одной стороны, депрессия при ноктурии развивается с частотой, по разным оценкам, от 17 до 100% [33, 34]. С другой стороны, наличие депрессии шестикратно увеличивает частоту ноктурии у мужчин и трехкратно у женщин [35, 36].

Еще один важный фактор риска ноктурии – ожирение, при этом ожирение повышает вероятность развития ноктурии и наоборот [37]. Среди мужчин с ноктурией только 33,4% имеют нормальный вес, а 35,8% – избыточный вес и 48,2% – ожирение. Увеличение индекса массы тела на 1 единицу повышает риск развития ноктурии на 17,7% для мужчин и на 18,5% для женщин, что соответствует увеличению в общей популяции распространенности ноктурии на 8,5% у мужчин и на 13,9% у женщин [38].

Патогенез ноктурии

Патогенез ноктурии, безусловно, мультифакторный [39]. Патофизиология ноктурии в настоящее время связывается с четырьмя ключевыми механизмами: 1) общим увеличением объема мочи (24-часовая полиурия); 2) увеличением выработки мочи только ночью (ночная полиурия); 3) постоянным или только ночным уменьшением емкости мочевого пузыря; 4) любым (первичным или вторичным) расстройством ночного сна (табл. 1) [1–3, 40].

В норме у здорового взрослого человека в течение суток образуется не более 40 мл/кг мочи. Термин «24-часовая полиурия» означает, что общий объем продуцируемой за 24 часа мочи превышает 40 мл/кг. Это рассматривается как нарушение суточного диуреза [5].

Ночная полиурия устанавливается на основании превышения ночного диуреза над дневным на 20–33%. Эта доля называется индексом ночной полиурии. В норме доля ночного диуреза от общего суточного количества образующейся мочи варьирует от 14% у молодых людей до 34% у людей старше 65 лет [41].

Есть и другие методы оценки адекватности ночного диуреза. Например, объем ночного диуреза у здорового человека не превышает 0,9 мл/мин, или 90 мл/ч, что зависит не только от объема мочи, но и от продолжительности сна (норма – не менее восьми часов) [42].

Ночная полиурия – одна из наиболее частых причин ноктурии у взрослых людей, особенно в пожилом возрасте [43]. Чем старше человек, тем больше он выделяет мочи в ночное время: после 50 лет общий объем продуцируемой мочи ночью удваивается – это неизбежный атрибут старения и ключевой фактор патогенеза ноктурии [44].

Снижение с возрастом резервуарной функции мочевого пузыря и у мужчин, и у женщин – третий ключевой фактор патогенеза ноктурии. Необходимо понимать разницу в условиях, в которых мочевой пузырь накапливает мочу днем (вертикальное положение тела) и в течение ночи (горизонтальное положение тела) [44]. Способность мочевого пузыря к накоплению и удержанию мочи в горизонтальном положении на 55,9% выше, чем в вертикальном положении. Именно первая порция утренней мочи после ночного сна является маркером резервуарной функции во время непрерывного ночного сна в норме. Мужчины без ноктурии

старше 50 лет выделяют гораздо больше мочи утром (в среднем 354 мл), чем днем (в среднем 227 мл). Если, несмотря на физиологические особенности, пациент вынужден вставать мочиться ночью, это свидетельствует о нарушении резервуарной функции мочевого пузыря. Даже при нормальном ночном/суточном диурезе локальные нарушения резервуарной функции мочевого пузыря способны самостоятельно приводить к ноктурии [44].

Кроме того, уродинамические исследования показали, что у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы ночью явно нарастают обструктивные нарушения уродинамики нижних мочевых путей. Е.Л. Вишневский и соавт. (2007) предложили обозначить это патологическое состояние термином «обструктивная ноктурия» [44]. Такой механизм ноктурии, по мнению авторов, специфичен для мужчин и отражает физиологические колебания объема предстательной железы в течение суток: ночью объем железы на 10–30% больше, чем в дневное время. Это связано с развитием или усугублением ночью явления простатической венозной конгестии [44].

Таким образом, ноктурия – мультифакторный патологический симптом. В патогенезе этого состояния одну из ключевых ролей играет 24-часовая (суточная) и/или изолированная ночная полиурия, за которыми может стоять возрастной дефицит ангиоуретического гормона (АДГ) – важнейшего гормонального фактора регуляции диуретической функции почек [45, 46].

Клиническая эндокринология вазопрессина

Вазопрессин (известный также как аргинин-вазопрессин, ангиоуретический гормон, аргипрессин) представляет собой пептид, состоящий из девяти аминокислот, с очень коротким периодом полураспада (16–24 минут) [47]. АДГ синтезирует-

Таблица 1. Основные патофизиологические механизмы ноктурии

Механизм	Наиболее частые причины
Нарушения сна	Первичные нарушения сна (инсомния, синдром беспокойных ног, нарколепсия, нарушения возбудимости) Вторичные нарушения сна (патология сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, эндокринные нарушения) Неврологические причины (болезнь Паркинсона, деменция, эпилепсия) Психиатрические причины (депрессия, тревожность) Хронические болевые синдромы Алкоголь Медикаменты (кортикостероиды, диуретики, бета-адреноблокаторы, тиреоидные гормоны, психотропные средства, антиконвульсанты)
24-часовая полиурия (24-часовой объем мочи > 40 мл/кг)	Сахарный диабет Несахарный диабет Первичная полидипсия Гиперкальциемия Медикаменты (диуретики, ингибиторы обратного захвата серотонина, блокаторы кальциевых каналов, тетрациклин, литий, ингибиторы карбоангидразы)
Ночная полиурия	Периферические отеки/секреция предсердного натрийуретического пептида – пептидного гормона, секретируемого кардиомиоцитами и являющегося мощным вазодилататором (застойная сердечная недостаточность, автономная невропатия, венозастаз, лимфостаз, поражения печени, гипоальбуминемия/мальабсорбция, нефротический синдром) Повышенное потребление воды Ночной прием жидкости Суточные дефекты секреции АДГ (включая поражения центральной нервной системы и гипоталамо-гипофизарной области, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, мутации гена вазопрессина) Медикаменты (диуретики, этанол, стероиды) Почечные тубулярные дисфункции (включая сахарный диабет и альбуминурию) Синдром обструктивного ночного апноэ
Снижение емкости мочевого пузыря	Синдром хронической мочепузырной боли Инфравезикальная обструкция Гиперактивный детрузор Рак нижних мочевых путей Камни нижних мочевых путей Старение детрузора (ишемия и гипоксия) Пузырные дисфункции с большим количеством остаточной мочи Невропатия мочевого пузыря Дефицит половых гормонов

ся в нейронах супраоптического и в большей степени паравентрикулярного ядер гипоталамуса (вместе с окситоцином) в виде предшественника – препро-АДГ. ПрепроАДГ сначала там же трансформируется в проАДГ, затем в составе нейросекреторных гранул по аксонам нейронов гипоталамуса поступает в задний гипофиз (нейрогипофиз), где накапливается. Во время транспортировки происходит так называемый процессинг: проАДГ расщепляется на зрелый АДГ (нонапептид с молекулярной массой 1100 Да) и белок нейрофи-

зин. Выброс АДГ и нейрофизина в кровь осуществляется путем экзоцитоза и опосредуется кальций-зависимыми механизмами. По месту синтеза АДГ относится к гипоталамическим нейропептидам, но на основании того, что АДГ поступает и накапливается в нейрогипофизе, он традиционно (условно) рассматривается как гормон задней доли гипофиза (нейрогипофиза) [48].
Различают два типа рецепторов к вазопрессину, посредством которых он оказывает действие, – V1 (А- и В-подтипы) и V2. Вазопрессинозные рецепторы – это

Таблица 2. Локализация рецепторов к вазопрессину в организме [49, 50]

Рецептор	Локализация
V1A	Миоциты Мозг Корковый слой надпочечников Жировая ткань Гепатоциты Остеобласты Остеокласты
V1B	Аденогипофиз Мозговой слой надпочечников Белая жировая ткань Бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы
V2	Базолатеральная мембрана собирательных трубочек и канальцев почек Альвеолярный эпителий Остеобласты Остеокласты

классические мембранные рецепторы, они связаны с гетеротримерными Gq-белками и стимулируют фосфолипазно-кальциевый механизм передачи гормонального сигнала. Они представлены во многих клетках периферических органов и тканей. V1A-рецепторы локализованы в гладких мышцах сосудов и в печени, а также в центральной нервной системе. V1B-рецепторы экспрессируются в передней доле гипофиза (аденогипофизе) и головном мозге, где вазопрессин выступает в роли нейромедиатора. V2-рецепторы связаны с Gs-белками и стимулируют аденилатциклазный механизм передачи гормонального сигнала, локализованы преимущественно в почках (табл. 2) [49, 50].

В физиологических условиях главным и наиболее чувствительным фактором регуляции секреции АДГ и жажды является осмолярность плазмы крови (гипоосмолярность тормозит, гиперосмолярность стимулирует секрецию АДГ). При этом увеличение осмолярности всего на 1% уже приводит к заметным изменениям секреции АДГ. Самые сильные стимуляторы секреции АДГ – натрий и его соли и недостаток воды. Глюкоза стимулирует секрецию АДГ только при дефиците или отсутствии эффектов инсулина.

Второй фактор регуляции секреции АДГ – объем циркулирующей крови, влияние которого опосредовано барорецепторами легочной артерии. Однако барорецепторная система регуляции секреции АДГ менее чувствительна, чем осморецепторная. Так, для стимуляции секреции АДГ необходимо снижение объема циркулирующей крови в сосудах малого круга кровообращения на 5–10%, в то время как такую же стимуляцию секреции АДГ может вызвать сдвиг осмолярности плазмы всего на 1%. Обе системы активно взаимодействуют, регулируя чувствительность друг друга посредством ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма. Кроме того, чрезвычайно сильно и быстро стимулирует секрецию АДГ тошнота. Нередко даже краткосрочные приступы тошноты без рвоты (ацидоз, кетоацидоз, гипоксия, медикаменты) повышают уровень АДГ в 100–1000 раз [48, 49].

АДГ оказывает два важнейших физиологических эффекта. Первый – антидиуретический (удержание воды в организме посредством увеличения ее реабсорбции в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефронов почек, опосредованное рецепторами к АДГ типа V2). Второй – вазопрессорный (увеличение периферического сосудистого сопротивления на фоне увеличения объема циркулирующей крови вследствие задержки жидкости в организме). В физиологических условиях вазопрессорный эффект АДГ не превалирует, поскольку увеличение секреции АДГ повышает артериальное давление не более чем на 5–10 мм рт. ст. [48–50].

Феномен 24-часовой и/или суточной полиурии – один из краеугольных камней современного мультифакторного патогенеза ноктурии. Поэтому фармакотерапевтическая коррекция возрастного дефицита вазопрессина ввиду возрастного уменьшения его синтеза и секреции в гипота-

ламусе может рассматриваться как патогенетическая мишень для более эффективного управления данным возраст-ассоциированным патологическим состоянием с использованием синтетического аналога вазопрессина (десмопрессина). Это важно, поскольку в настоящее время накоплены достаточно неоднозначные, а порой противоречивые данные относительно эффективности различных поведенческих и медикаментозных методов коррекции ноктурии, критический обзор которых представлен ниже.

Критический обзор современных методов коррекции ноктурии

Образ жизни и поведенческая терапия. Изменение образа жизни часто указывается в литературе как терапевтическая опция первой линии. Рекомендуется осуществлять мочеиспускание непосредственно перед сном, уменьшить или резко ограничить потребление жидкости в вечернее и ночное время (прежде всего напитков с кофеином и алкоголем), сдвигать время приема лекарств (например, принимать диуретики в середине дня), нормализовать сон, использовать защитное нижнее белье, регулярно делать упражнения для мышц тазового дна и т.д. [51–53]. Однако доказательный уровень такого рода рекомендаций остается низким или неопределенным.

Применение альфа-1-адреноблокаторов. В клинической практике альфа-1-адреноблокаторы назначают для коррекции ноктурии чаще всего, хотя механизм их влияния на симптом ночного мочеиспускания до сих пор не совсем понятен. Подавляющее большинство исследований эффективности альфа-1-адреноблокаторов были проведены в контексте управления СНМП, обусловленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы, которая сегодня уже не рассматривается как главная причина ноктурии. В дизайне

большинства этих исследований целенаправленная диагностика и коррекция ноктурии не проводилась. Влияние препаратов на ноктурию изучалось на основе традиционных тестов (субъективная шкала IPSS, остаточная моча) без учета суточного диуреза пациентов, что в контексте методологической оценки недостаточно. По этой причине уровень доказательности эффективности альфа-1-адреноблокаторов в лечении ноктурии в исследованиях оказался очень низким [54, 55]. Только несколько клинических рандомизированных исследований были сосредоточены на ноктурии как критерии эффективности лечения [56–58]. Несмотря на статистическую значимость результатов вторичных конечных точек (ноктурии) по шкале IPSS, исследование не смогли продемонстрировать превосходство альфа-1-адреноблокаторов в отношении купирования ноктурии.

Применение М-холинолитиков. Подавляющее большинство исследований по М-холинолитикам проводилось с точки зрения управления гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП). Можно выделить только одно рандомизированное исследование, посвященное сравнению толтеролина и плацебо, где ноктурия была первичной конечной точкой. Хотя толтеролин по сравнению с плацебо существенно улучшал симптомы ГАМП, разница между этими двумя группами по влиянию на частоту ноктурии была статистически незначимой (уменьшение на 19 и 23% в группе плацебо и толтеролина соответственно) [59]. Все другие исследования эффективности М-холинолитиков, которые были направлены на исследование ноктурии, представляли собой по сути совокупный анализ предыдущих клинических рандомизированных исследований. Некоторые из них сообщали о статистически значимом снижении ночных мочеиспусканий на фоне приема

М-холинолитиков, однако эффект был незначительным, а клиническая значимость сомнительной [53, 60–62]. Таким образом, имеются не вызывающие доверия лимитированные свидетельства того, что М-холинолитики могут быть эффективными при коррекции ноктурии.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. В одном плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании изучалась эффективность применения при ноктурии цефекоксиба в течение одного месяца. Первичная конечная точка исследования – выраженность ноктурии, которая оценивалась с помощью опроса и субъективного впечатления пациента («отлично», «улучшение» или «без изменений»). Результаты в группе цефекоксиба оказались более благоприятными [63]. В другом перекрестном плацебоконтролируемом исследовании изучалась эффективность двухнедельной терапии диклофенаком у 28 мужчин и женщин с ночной полиурией (два и более ночных мочеиспусканий, индекс ночной полиурии > 33%) [64]. Диклофенак сократил число и степень ночной полиурии. Эффект оказался статистически достоверным, но слабым (снижение частоты ноктурии на 0,3 мочеиспускания за ночь в группе диклофенака и на 0,1 мочеиспускание за ночь в группе плацебо), что ставит под сомнение клиническую значимость этих данных [64]. Таким образом, в отсутствие других отчетов уровень доказательств в поддержку использования нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике для управления ноктурией остается низким.

Применение синтетических аналогов мелатонина. Первое рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование эффективности мелатонина при ноктурии было выполнено в 2004 г. [65]. В исследовании приняли участие 20 мужчин с инфравезикальной

обструкцией, развившейся на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Они сообщали о выраженной ноктурии (три и более раз за ночь). Пациенты были рандомизированы на прием 2 мг/сут мелатонина или плацебо в течение четырех недель. Частота мочеиспусканий оценивалась исходно, через четыре и восемь недель терапии. Первичная конечная точка – количество эпизодов ноктурии в среднем. После лечения количество эпизодов ноктурии за ночь уменьшилось с 3,1 (в начале исследования) до 2,8 в группе мелатонина и 3,0 в группе плацебо ($p=0,07$). Никакого влияния мелатонина на продукцию мочи выявлено не было. Таким образом, исследование не подтвердило эффективность использования мелатонина для лечения ноктурии [65]. Однако за последние десять лет было проведено еще несколько исследований по данной теме. В одном из них сравнивалась эффективность мелатонина и гидрохлорида рилмсафона (гипнотика) у пожилых пациентов с ноктурией. Было показано, что и терапия мелатонином (2 мг/сут), и терапия рилмсафоном (2 мг/сут) в течение четырех недель привели к значительному снижению количества ночных мочеиспусканий и улучшению качества жизни. При этом в группе, получавшей мелатонин, значительно увеличился уровень сывороточного мелатонина [66]. По результатам экспериментальных исследований, мелатонин значительно и дозозависимо увеличивал емкость мочевого пузыря у лабораторных животных за счет блокады мышечной контрактильности [67, 68]. При этом мелатонин не изменял плазменный уровень АДГ и предсердного натрийуретического пептида, а также не оказывал существенного влияния на давление сокращения детрузора. Предполагается, что положительное действие мелатонина на детрузор мочевого пузыря обусловлено влиянием гормона на мозговые рецепторы к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), в результате чего умень-

шается ночная продукция мочи и расслабляется детрузор [67]. Более высокий уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче достоверно связан с более низкой частотой ноктурии [69].

Применение аналога вазопрессина (десмопрессина) для коррекции ноктурии

Десмопрессин – наиболее изученный сегодня препарат из всех предложенных для эффективного управления ноктурией [70–87]. Десмопрессин – синтетический аналог человеческого гормона вазопрессина, который способствует концентрированию мочи в ночное время за счет воздействия на специфические V2-рецепторы в дистальных канальцах почек. Десмопрессин можно применять интраназально в виде спрея или перорально в виде традиционных таблеток или недавно выпущенных орально диспергируемых таблеток.

В научной литературе доступны результаты более 20 клинических рандомизированных исследований по оценке эффективности и безопасности десмопрессина в качестве специфического лечения ноктурии по сравнению с плацебо [70–87]. По результатам имеющихся релевантных исследований, десмопрессин достоверно превосходит плацебо по уменьшению частоты эпизодов ноктурии [70–87]. При этом он оказывает преимущественное влияние на ночную полиурию, так как достоверное уменьшение ночного диуреза отмечено во всех имеющихся на сегодняшний день исследованиях. На фоне приема десмопрессина отмечалась положительная динамика качества жизни. Все эти данные находятся в соответствии с предыдущими результатами метаанализов опубликованных исследований и в целом поддерживают объективность и достаточно высокий уровень доказательности в отношении целесообразности использования десмопрессина для лечения ночной полиурии у взрослых [88, 89]. Вот почему еще несколь-

ко лет назад десмопрессин был одобрен Европейской ассоциацией урологов для лечения ночной полиурии в индивидуально подобранных в ходе титрации минимально эффективных дозах. В настоящее время десмопрессин внесен в соответствующие Рекомендации по ведению пациентов с СНМП, включая инфравезикальную обструкцию, для лечения ночной полиурии у мужчин и женщин [90].

В настоящее время на российском рынке появился препарат десмопрессина Натива®, выпускаемый одноименной компанией. Компания «Натива» осуществляет деятельность в рамках федеральной целевой программы «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года», является активным участником правительственной программы импортозамещения в рамках государственных закупок лекарственных средств. Компания обладает собственной научно-технической базой, где организован полный технологический цикл: от тонкого химического синтеза фармацевтических субстанций до создания готовых лекарственных форм, что соответствует требованиям EU GMP. Десмопрессин (Натива®) – структурный аналог естественного гормона аргинин-вазопрессина с выраженным антидиуретическим действием. Он увеличивает проницаемость эпителия дистальных отделов извитых канальцев нефрона для воды и повышает ее реабсорбцию. Структурные изменения в сочетании со значительно усиленной антидиуретической способностью приводят к менее выраженному влиянию десмопрессина на гладкую мускулатуру сосудов и внутренних органов по сравнению с природным вазопрессином, что обуславливает отсутствие нежелательных спастических побочных эффектов. В отличие от природного вазопрессина десмопрессин действует более длительно и не вызывает повышения артери-

ального давления. Применение десмопрессина при несахарном диабете центрального генеза приводит к уменьшению объема выделяемой мочи и одновременному повышению осмолярности мочи и снижению осмолярности плазмы крови. В результате снижается частота мочеиспускания и уменьшается число эпизодов ночной полиурии.

Важно отметить, что согласно официальной инструкции препарат Натива® имеет не только традиционные показания к применению (несахарный диабет центрального генеза и первичный ночной энурез у детей старше пяти лет), но и новое показание – ночная полиурия у взрослых (в качестве симптоматической терапии) [91]. По нашему мнению, этот факт должен существенно повысить интерес к данному препарату среди врачей различных специальностей, занимающихся вопросами возраст-ассоциированных заболеваний, прежде всего урологов и нефрологов. Специалисты до сих пор применяют различные мало- или вовсе не эффективные с точки зрения доказательной медицины лекарственные препараты в попытках коррекции ноктурии. Частота ноктурии со временем скорее всего будет только расти в связи с известными демографическими трендами увеличения средней продолжительности жизни как мужчин, так и женщин. Кроме того, сегодня налицо феномен «омоложения» большинства возраст-ассоциированных заболеваний и патологических состояний, среди которых ноктурия имеет важнейшее значение, выступая в роли раннего маркера биологического старения.

Заключение

Ноктурия – это широко распространенный патологический симптом с множеством потенциальных патофизиологических механизмов, многие из которых могут иметь последствия, угрожающие жизни стареющего человека. Выраженность и частота

- Несахарный диабет центрального генеза
- Первичный ночной энурез у детей старше 5 лет
- Ночная полиурия у взрослых (в качестве симптоматической терапии)



ЛП 001402-281211

Условия отпуска из аптек: по рецепту

Реклама. NAT/05/2015

ноктурии неуклонно увеличиваются с возрастом независимо от гендерной принадлежности.

Сегодня совершенно очевидно, что nocturia – это комплексная мультифакторная и междисциплинарная проблема, которой должны заниматься врачи самых разных специальностей, поскольку nocturia в настоящее время крайне неудовлетворительно выявляется в рутинной клинической практике и патогенетически не корректируется или корректируется неправильно с назначением преимущественно симптоматических лекарственных средств. Это неблагоприятно отражается на всех биологических функциях стареющего человека, повышая риск летальности от всех причин. Для того чтобы сделать более определенные выводы по перспективам патогенетической фармакотерапии nocturia, необходимо:

- достичь междисциплинарного консенсуса относительно роли каждого механизма и метода оценки nocturia;
- адекватно оценить и охарактеризовать общую популяцию пациентов с nocturiей;

- достичь дальнейшей интеграции и подчеркнуть важность адекватной оценки всех характеристик nocturia для эффективного управления ею;

- систематически оценивать качество жизни и качество сна с помощью проверенных в клинических испытаниях инструментов;

- уточнить роль поведенческих и интервенционных методов лечения в управлении nocturiей;

- уточнить роль нарушений гормональной регуляции мочеобразования и мочевыведения в патогенезе полиурии и nocturia;

- оценить клиническую эффективность восстановления нормального гормонального фона среди других направлений лечения ночного мочеиспускания.

Суточная и ночная полиурия имеет решающее значение в патогенезе nocturia. Однако в большинстве клинических исследований, которые изучают, как те или иные терапевтические опции влияют на выражен-

ность nocturia, оценка суточного и ночного диуреза либо отсутствует, либо проводится в недостаточном объеме или методологически неправильно. Кроме того, в большинстве исследований не дифференцируют ночную полиурию от других причин nocturia. Между тем десмопрессин во всех клинических рандомизированных исследованиях показал свою достоверную эффективность при лечении именно ночной полиурии. Для других медикаментозных и немедикаментозных методов коррекции ночного мочеиспускания терапевтические эффекты пока подтверждены недостаточно или ограниченно. В этой связи появление в официальной инструкции к десмопрессину (Натива®) в РФ нового показания – применение при ночной полиурии у взрослых (в качестве симптоматической терапии) должно стать началом более активного использования данного препарата в рамках комплексной патогенетической коррекции nocturia у мужчин и женщин. ☺

Литература

1. Van Kerrebroeck P., Abrams P., Chaikin D. et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society // *BJU Int.* 2002. Vol. 90. Suppl. 3. P. 11–15.
2. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society // *Neurourol. Urodyn.* 2002. Vol. 21. № 2. P. 167–178.
3. Cornu J.N., Abrams P., Chapple C.R. et al. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management – a systematic review and meta-analysis // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 62. № 5. P. 877–890.
4. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Тишова Ю.А. и др. Ноктурия как актуальная междисциплинарная проблема интегративной медицины XXI века: эпидемиология и связь с возраст-ассоциированной коморбидностью // *Клиническая нефрология.* 2014. № 5. С. 48–55.
5. Irwin D.E., Milsom I., Hunskaar S. et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 50. № 6. P. 1306–1314.
6. Boongird S., Shah N., Nolin T.D., Unruh M.L. Nocturia and aging: diagnosis and treatment // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2010. Vol. 17. № 4. P. 27–40.
7. Coyne K.S., Sexton C.C., Thompson C.L. et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study // *BJU Int.* 2009. Vol. 104. № 3. P. 352–360.
8. Bosch J.L., Weiss J.P. The prevalence and causes of nocturia // *J. Urol.* 2013. Vol. 189. № 1. Suppl. P. 86–92.
9. Zchoval R., Krhut J., Sottner O. et al. Nocturia, incidence, ethiology, diagnostics // *Ceska Gynecol.* 2013. Vol. 78. № 6. P. 566–572.
10. Jackson S. Lower urinary tract symptoms and nocturia in men and women: prevalence, aethiology and diagnosis // *BJU Int.* 1999. Vol. 84. Suppl. 1. P. 5–8.
11. Kogan M.I., Zchoval R., Ozyurt C. et al. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey // *Curr. Med. Res. Opin.* 2014. Vol. 30. № 10. P. 2119–2130.
12. Miranda E.D., Gomes C.M., Torricelli F.C. et al. Nocturia is the lower urinary tract symptom with greatest impact on the quality of life of men from a community setting // *Int. Neurourol. J.* 2014. Vol. 18. № 2. P. 86–90.
13. Hernández C., Estivill E., Prieto M., Badía X. Nocturia in Spanish patients with lower urinary tract symptoms sugges-

- tive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 4. P. 1033–1038.
14. *Kobelt G., Borgström F., Mattiasson A.* Productivity, vitality and utility in a group of healthy professionally active individuals with nocturia // *BJU Int.* 2003. Vol. 91. № 3. P. 190–195.
 15. *Graham J.N., Desroches B.R., Weiss J.P.* Nocturia causes vary with each decade // *Curr. Opin. Urol.* 2014. Vol. 24. № 4. P. 358–362.
 16. *Mobley D.F., Baum N.* Etiology, evaluation, and management of nocturia in elderly men and women // *Postgrad. Med.* 2014. Vol. 126. № 2. P. 147–153.
 17. *Carlson B.W., Palmer M.H.* Nocturia in older adults: implications for nursing practice and aging in place // *Nurs. Clin. North Am.* 2014. Vol. 49. № 2. P. 233–250.
 18. *Sağlam H.S., Gökkaya C.S., Salar R. et al.* The effects of age, metabolic syndrome, nocturnal polyuria and sleep disorders on nocturia // *Adv. Clin. Exp. Med.* 2013. Vol. 22. № 4. P. 489–494.
 19. *Vaughan C.P., Auvinen A., Cartwright R. et al.* Impact of obesity on urinary storage symptoms: results from the FINNO study // *J. Urol.* 2013. Vol. 189. № 4. P. 1377–1382.
 20. *Yoshimura K., Kamoto T., Tsukamoto T. et al.* Seasonal alterations in nocturia and other storage symptoms in three Japanese communities // *Urology.* 2007. Vol. 69. № 5. P. 864–870.
 21. *Liao C.H., Chiang H.S., Yu H.J.* Serum testosterone levels significantly correlate with nocturia in men aged 40–79 years // *Urology.* 2011. Vol. 78. № 3. P. 631–635.
 22. *McKeigue P.M., Reynard J.M.* Relation of nocturnal polyuria of the elderly to essential hypertension // *Lancet.* 2000. Vol. 355. № 9202. P. 486–488.
 23. *Vaughan C.P., Johnson T.M. II, Goode P.S. et al.* Vitamin D and lower urinary tract symptoms among US men: results from the 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey // *Urology.* 2011. Vol. 78. № 6. P. 1292–1297.
 24. *Kupelian V., McVary K.T., Kaplan S.A. et al.* Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey // *J. Urol.* 2009. Vol. 182. № 2. P. 616–624.
 25. *Yoshimura K.* Correlates for nocturia: a review of epidemiological studies // *Int. J. Urol.* 2012. Vol. 19. № 4. P. 317–329.
 26. *Dew M.A., Hoch C.C., Buysse D.J. et al.* Healthy older adults' sleep predicts all-cause mortality at 4 to 19 years of follow-up // *Psychosom. Med.* 2003. Vol. 65. № 1. P. 63–73.
 27. *Abdel Rahman T.T., El Gaafary M.M.* Nocturia among elderly men living in a rural area in Egypt, and its impact on sleep quality and health-related quality of life // *Geriatr. Gerontol. Int.* 2014. Vol. 14. № 3. P. 613–619.
 28. *Perk G., Ben-Arie L., Mekler J., Bursztyn M.* Dipping status may be determined by nocturnal urination // *Hypertension.* 2001. Vol. 37. № 2. Pt. 2. P. 749–752.
 29. *Bursztyn M., Jacob J., Stessman J.* Usefulness of nocturia as a mortality risk factor for coronary heart disease among persons born in 1920 or 1921 // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 98. № 10. P. 1311–1315.
 30. *Lightner D.J., Krambeck A.E., Jacobson D.J. et al.* Nocturia is associated with an increased risk of coronary heart disease and death // *BJU Int.* 2012. Vol. 110. № 6. P. 848–853.
 31. *Chasens E.R., Umlauf M.G., Pillion D.J., Singh K.P.* Sleep apnea symptoms, nocturia, and diabetes in African-American community dwelling older adults // *J. Natl. Black Nurses Assoc.* 2000. Vol. 11. № 2. P. 25–33.
 32. *Chung M.S., Chuang Y.C., Lee J.J. et al.* Prevalence and associated risk factors of nocturia and subsequent mortality in 1,301 patients with type 2 diabetes // *Int. Urol. Nephrol.* 2014. Vol. 46. № 7. P. 1269–1275.
 33. *Johnson T.V., Abbasi A., Ehrlich S. et al.* Nocturia associated with depressive symptoms // *Urol.* 2011. Vol. 77. № 1. P. 183–186.
 34. *Negoro H., Kanematsu A., Yoshimura K., Ogawa O.* Nocturia and the circadian rhythm // *Nihon Rinsho.* 2013. Vol. 71. № 12. P. 2182–2186.
 35. *Asplund R., Henriksson S., Johansson S., Isacson G.* Nocturia and depression // *BJU Int.* 2004. Vol. 93. № 9. P. 1253–1256.
 36. *Breyer B.N., Shindel A.W., Erickson B.A. et al.* The association of depression, anxiety and nocturia: a systematic review // *J. Urol.* 2013. Vol. 190. № 3. P. 953–957.
 37. *Huang M.H., Chiu A.F., Wang C.C., Kuo H.C.* Prevalence and risk factors for nocturia in middle-aged and elderly people from public health centers in Taiwan // *Int. Braz. J. Urol.* 2012. Vol. 38. № 6. P. 818–824.
 38. *Tikkinen K.A., Auvinen A., Huhtala H., Tammela T.L.* Nocturia and obesity: a population-based study in Finland // *Am. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 163. № 11. P. 1003–1111.
 39. *Тюзинов И.А., Калинин С.Ю., Тишова Ю.А. и др.* Патогенез, диагностика и современная фармакотерапия ноктурии // *Клиническая нефрология.* 2014. № 6. С. 45–57.
 40. *Weiss J., Wein A., van Kerrebroeck P.E. et al.* Nocturia: new directions // *Neurourol. Urodyn.* 2011. Vol. 30. № 5. P. 700–703.
 41. *Weiss J.P., Weinberg A.C., Blaivas J.G.* New aspects of the classification of nocturia // *Curr. Urol. Rep.* 2008. Vol. 9. № 5. P. 362–367.
 42. *Weiss J.P., Bosch J.L., Drake M. et al.* Nocturia Think Tank: focus on nocturnal polyuria: ICI-RS 2011 // *Neurourol. Urodyn.* 2012. Vol. 31. № 3. P. 330–339.
 43. *Weiss J.P., van Kerrebroeck P.E., Klein B.M., Nørgaard J.P.* Excessive nocturnal urine production is a major contributing factor to the etiology of nocturia // *J. Urol.* 2011. Vol. 186. № 4. P. 1358–1363.
 44. *Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Петров С.Б.* Обструктивная ноктурия. М.: АНМИ, 2007.
 45. *Тюзинов И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А.* Дефицит вазопрессина как причина ноктурии и гормонально-метаболических нарушений у мужчин. Роль десмопрессина в их коррекции // *Эффективная фармакотерапия.* 2016. Вып. 27. Урология и нефрология. Спецвыпуск «Мужское здоровье». С. 26–37.
 46. *Тюзинов И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А.* Вазопрессин: неклассические эффекты вазопрессина и их роль в патогенезе ассоциированных с возрастном заболеванием // *Эффективная фармакотерапия.* 2015. Вып. 26. Урология и нефрология. № 3. С. 38–50.
 47. *Caldwell H.K., Young W.S.* III Oxytocin and vasopressin: genetics and behavioral implications // *Handbook of*

- neurochemistry and molecular neurobiology neuroactive proteins and peptides / ed. by A. Lajtha, R. Lim. Berlin: Springer, 2006. P. 573–607.
48. Эндокринология / под ред. Н. Лавина. М.: Практика, 1999.
 49. Ring R.H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development // *Curr. Pharm. Des.* 2005. Vol. 11. № 11. P. 205–225.
 50. Mavani G.P., DeVita M.V., Michelis M.F. A review of the nonpressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin // *Front. Med. (Lausanne)*. 2015. Vol. 2. ID 19.
 51. Weiss J.P., Blaivas J.G., Bliwise D.L. et al. The evaluation and treatment of nocturia: a consensus statement // *BJU Int.* 2011. Vol. 108. № 1. P. 6–21.
 52. Van Kerrebroeck P., Hashim H., Holm-Larsen T. et al. Thinking beyond the bladder: antidiuretic treatment of nocturia // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. Vol. 64. № 6. P. 807–816.
 53. Johnson T.M., Burgio K.L., Redden D.T. et al. Effects of behavioral and drug therapy on nocturia in older incontinent women // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005. Vol. 53. № 5. P. 846–850.
 54. Johnson T.M., Burrows P.K., Kusek J.W. et al. The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2007. Vol. 178. № 5. P. 2045–2050.
 55. Johnson T.M., Jones K., Williford W.O. et al. Changes in nocturia from medical treatment of benign prostatic hyperplasia: secondary analysis of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Trial // *J. Urol.* 2003. Vol. 170. № 1. P. 145–148.
 56. Zhang K., Yu W., Jin J. et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system 4mg vs tamsulosin 0.2mg on nocturia in Chinese men with lower urinary tract symptoms: a prospective, multicenter, randomized, open, parallel study // *Urol.* 2011. Vol. 78. № 3. P. 636–640.
 57. Simaioforidis V., Papatsoris A.G., Chrisofos M. et al. Tamsulosin versus transurethral resection of the prostate: effect on nocturia as a result of benign prostatic hyperplasia // *Int. J. Urol.* 2011. Vol. 18. № 3. P. 243–248.
 58. Djavan B., Milani S., Davies J. et al. The impact of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) on nocturia and the quality of sleep: preliminary results of a pilot study // *Eur. Urol. Suppl.* 2005. Vol. 4. № 2. P. 61–68.
 59. Rackley R., Weiss J.P., Rovner E.S. et al. Nighttime dosing with tolterodine reduces overactive bladder-related nocturnal micturitions in patients with overactive bladder and nocturia // *Urology*. 2006. Vol. 67. № 4. P. 731–736.
 60. Chapple C.R., Cardozo L., Steers W.D., Govier F.E. Solifenacin significantly improves all symptoms of overactive bladder syndrome // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60. № 8. P. 959–966.
 61. Yokoyama O., Yamaguchi O., Kakizaki H. et al. Efficacy of solifenacin on nocturia in Japanese patients with overactive bladder: impact on sleep evaluated by bladder diary // *J. Urol.* 2011. Vol. 186. № 1. P. 170–174.
 62. Fitzgerald M.P., Lemack G., Wheeler T. et al. Nocturia, nocturnal incontinence prevalence, and response to anticholinergic and behavioral therapy // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2008. Vol. 19. № 11. P. 1545–1555.
 63. Falahatkar S., Mokhtari G., Pourreza F. et al. Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Urology*. 2008. Vol. 72. № 4. P. 813–816.
 64. Addla S.K., Adeyolu A.B., Neilson D., O'Reilly P. Diclofenac for treatment of nocturia caused by nocturnal polyuria: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 49. № 4. P. 720–725.
 65. Drake M.J., Noble J.G., Mills I. A randomised double blind crossover trial of melatonin to treat nocturia in men with benign prostatic hypertrophy // *J. Urol.* 2004. Vol. 171. № 3. P. 1199–1202.
 66. Sugaya K., Nishijima S., Miyazato M. et al. Effects of melatonin and rilmazafone on nocturia in the elderly // *J. Int. Med. Res.* 2007. Vol. 35. № 5. P. 685–691.
 67. Matsuta Y., Yusup A., Tanase K. et al. Melatonin increases bladder capacity via GABAergic system and decreases urine volume in rats // *J. Urol.* 2010. Vol. 184. № 1. P. 386–391.
 68. Han J.H., Chang I.H., Myung S.C. et al. A novel pathway underlying the inhibitory effects of melatonin on isolated rat urinary bladder contraction // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2012. Vol. 16. № 1. P. 37–42.
 69. Obayashi K., Saeki K., Kurumatani N. Association between melatonin secretion and nocturia in elderly individuals: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort // *J. Urol.* 2014. Vol. 191. № 6. P. 1816–1821.
 70. Asplund R., Sundberg B., Bengtsson P. Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study // *BJU Int.* 1999. Vol. 83. № 6. P. 591–595.
 71. Lose G., Lalos O., Freeman R.M., van Kerrebroeck P. Efficacy of desmopressin (Minirin) in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 189. № 4. P. 1106–1113.
 72. Mattiasson A., Abrams P., van Kerrebroeck P. et al. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men // *BJU Int.* 2002. Vol. 89. № 9. P. 855–862.
 73. Rezakhaniha B., Arianpour N., Siroosbakhsh S. Efficacy of desmopressin in treatment of nocturia in elderly men // *J. Res. Med. Sci.* 2011. Vol. 16. № 4. P. 516–523.
 74. Van Kerrebroeck P., Rezapour M., Cortesse A. et al. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study // *Eur. Urol.* 2007. Vol. 52. № 1. P. 221–229.
 75. Cannon A., Carter P.G., McConnell A.A., Abrams P. Desmopressin in the treatment of nocturnal polyuria in the male // *BJU Int.* 1999. Vol. 84. № 1. P. 20–24.
 76. Hvistendahl G.M., Riis A., Nørgaard J.P., Djurhuus J.C. The pharmacokinetics of 400 microg of oral desmopressin in elderly patients with nocturia, and the correlation between the absorption of desmopressin and clinical effect // *BJU Int.* 2005. Vol. 95. № 6. P. 804–809.
 77. Johnson T.M., Burrige A., Issa M.M. et al. The relationship between the action of arginine vasopressin and responsiveness to oral desmopressin in older men: a pilot study // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2007. Vol. 55. № 4. P. 562–569.

78. Wang C.J., Lin Y.N., Huang S.W., Chang C.H. Low dose oral desmopressin for nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, randomized study // J. Urol. 2011. Vol. 185. № 1. P. 219–223.
79. Fu F.G., Lavery H.J., Wu D.L. Reducing nocturia in the elderly: a randomized placebo-controlled trial of staggered furosemide and desmopressin // NeuroUrol. Urodyn. 2011. Vol. 30. № 3. P. 312–316.
80. Eckford S.D., Swami K.S., Jackson S.R., Abrams P.H. Desmopressin in the treatment of nocturia and enuresis in patients with multiple sclerosis // Br. J. Urol. 1994. Vol. 74. № 6. P. 733–735.
81. Fredrikson S. Nasal spray desmopressin treatment of bladder dysfunction in patients with multiple sclerosis // Acta Neurol. Scand. 1996. Vol. 94. № 1. P. 31–34.
82. Valiquette G., Herbert J., Maede-D'Alisera P. Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. A double-blind, crossover trial // Arch. Neurol. 1996. Vol. 53. № 12. P. 1270–1275.
83. Hoverd P.A., Fowler C.J. Desmopressin in the treatment of daytime urinary frequency in patients with multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1998. Vol. 65. № 5. P. 778–780.
84. Weiss J.P., Zinner N.R., Klein B.M., Nørgaard J.P. Desmopressin orally disintegrating tablet effectively reduces nocturia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // NeuroUrol. Urodyn. 2012. Vol. 31. № 4. P. 441–447.
85. Hilton P., Hertogs K., Stanton S.L. The use of desmopressin (DDAVP) for nocturia in women with multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1983. Vol. 46. № 9. P. 854–855.
86. Kinn A.C., Larsson P.O. Desmopressin: a new principle for symptomatic treatment of urgency and incontinence in patients with multiple sclerosis // Scand. J. Urol. Nephrol. 1990. Vol. 24. № 2. P. 109–112.
87. Hilton P., Stanton S.L. The use of desmopressin (DDAVP) in nocturnal urinary frequency in the female // Br. J. Urol. 1982. Vol. 54. № 3. P. 252–255.
88. Lose G., Mattiasson A., Walter S. et al. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia // J. Urol. 2004. Vol. 172. № 3. P. 1021–1025.
89. Hvistendahl G.M., Frøkiaer J., Nielsen S., Djurhuus J.C. Gender differences in nighttime plasma arginine vasopressin and delayed compensatory urine output in the elderly population after desmopressin // J. Urol. 2007. Vol. 178. № 6. P. 2671–2676.
90. Gravas S., Bach T., Bachmann A. et al. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) / European Association of Urology, 2016.
91. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения НАТИВА® // www.nativa.pro/upload/iblock/a26/a260f6307152a4dc9db-4b00e73305e8d.pdf.

Nocturia as an Integrative Complex Problem: a Pathogenetic Role for Age-Related Vasopressin Deficiency and Opportunity of Its Timely Pharmacotherapy with Vasopressin Analogue Desmopressin

I.A. Tyuzikov¹, S.Yu. Kalinchenko^{1,2}

¹ Clinic of Professor Kalinchenko, Moscow

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

Epidemiologic, pathogenetic and pharmacotherapeutic aspects of nocturnal urination symptom (nocturia) are discussed in the review based on the results of contemporary evidence-based studies. At present, it has been generally accepted that nocturia is an early gender-free attribute of biological aging with multifactorial pathogenesis. Rate of nocturia both in males and females steadily increases with age. Quite often, nocturia proceeds and undergoes progression in the setting of age-associated disorders being significantly inter-related with them pathogenetically. For instance, appearance of nocturia aggravates clinical course of age-related psychosomatic pathology and, conversely, age-associated diseases and their therapy are able to induce and cause progression of nocturia, thereby closing the vicious circle in entire age-associated comorbidity. A quality of life as well as survival of elderly people is sharply decreased in the setting of simultaneously increased risk of lethal outcome from any causes. Therefore, early detection and efficient correction of nocturia become one of the most topical inter-disciplinary problems in anti-aging clinical medicine. Approaches to efficient pathogenetic correction of nocturia should be based on its major pathophysiological mechanisms. Among them, 24-hour and/or night polyuria also linked to age-related antidiuretic hormone (vasopressin) deficiency of are of crucial importance. Here, evidence proving clinical efficacy of synthetic vasopressin analogue (desmopressin) and feasibility of its use within a combination pathogenetic pharmacotherapy of nocturia both in males and females are presented.

Key words: nocturia, epidemiology, pathogenesis, night polyuria, 24-hour polyuria, vasopressin (antidiuretic hormone), desmopressin

Андромедия



Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва

Антиоксидантная терапия мужского бесплодия как возможность улучшить исходы вспомогательных репродуктивных технологий

Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, Я.И. Мельник

Адрес для переписки: Елена Владимировна Касатонова, kasatonova@yandex.ru

В статье рассматривается роль окислительного стресса в патогенезе мужского бесплодия и неудачных исходов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Обнаружена связь между окислительным повреждением, качеством спермы и исходами ВРТ. Среди последствий окислительного стресса также отмечаются перекисное окисление липидов, аномальные параметры эякулята и увеличение количества митохондриальных и ядерных повреждений ДНК сперматозоидов. Прием антиоксидантов может улучшить исходы ВРТ. Терапия антиоксидантами относительно безопасна, эффективна и легкодоступна, поэтому можно рекомендовать ее каждой паре при планировании беременности и подготовке к методам ВРТ.

Ключевые слова: бесплодие, окислительный стресс, вспомогательные репродуктивные технологии, антиоксидантная терапия

В настоящее время бесплодие остается глобальной проблемой, затрагивающей от 8 до 15% пар репродуктивного возраста по всему миру [1]. Иначе говоря, около 140 млн человек в репродуктивном возрасте не могут иметь детей или нуждаются в применении методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для зачатия [2]. По некоторым данным, 8% мужчин в репродуктивном возрасте обращаются за медицинской помощью в связи с бесплодием в браке [3]. Данные о распространенности мужского бесплодия разнятся. Однако очевидна необходимость повышения эффективности диагностики и лечения мужского бесплодия, а также обес-

печения более персонализированных методов и подходов к ведению больных. ВРТ, изначально разработанные для преодоления трубного фактора бесплодия, с успехом используются почти 40 лет (первый ВРТ-ребенок родился в 1978 г.), но по-прежнему недоступны или слишком дороги для большинства бесплодных пар. Клиническое применение ВРТ значительно расширилось с течением времени. Наиболее распространенным методом ВРТ стала интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ), которая в основном выполняется при тяжелом мужском бесплодии [4]. По данным Международного комитета по мониторингу ВРТ – международ-

ной некоммерческой организации, которая собирает данные по ВРТ и контролирует около 2/3 всех случаев лечения по всему миру, количество циклов постоянно увеличивается. Так, доля от общего числа рождений в результате ВРТ выросла с 0,37% в 1996 г. до чуть более 1% в 2009 г. в промышленно развитых странах, таких как США [4–6].

Несмотря на увеличение числа ВРТ-клиник, сохраняется высокий неудовлетворенный спрос на ВРТ-услуги по всему миру [7]. В начале нового тысячелетия, в оценкам рабочей группы Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE), ежегодно в методах ВРТ нуждались 1500 пар на миллион населения. Однако это самые скромные подсчеты с учетом того, что многим парам придется пройти несколько циклов за один год [8]. Кроме того, даже в развитых и развивающихся странах за медицинской помощью по поводу бесплодия обратится всего половина нуждающихся и только около четверти бесплодных пар (22%) на самом деле получают помощь [9]. Например, по состоянию на 2009 г. в Северной Америке и Великобритании от оптимального количества циклов ВРТ выполнялось только 25 и 40% соответственно [7, 10]. Несмотря на большие научные достижения и прорывы в облас-



ти ВРТ, исход часто безуспешен: в соответствии с европейскими данными (ESHRE, 2008) из 36 стран клинические показатели беременности после переноса эмбриона составили 33% для экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и 32% для ИКСИ [11]. ВРТ повышают вероятность пары стать родителями, но методы имеют риски: многоплодная беременность и преждевременные роды с повышенной вероятностью краткосрочных и долгосрочных послеродовых осложнений. Открытым остается вопрос здоровья детей, рожденных после ИКСИ в случаях тяжелого мужского бесплодия [12].

Окислительный стресс

Частая причина неудачных исходов ВРТ – низкое качество половых клеток или эмбрионов. Еще одна возможная причина – окислительный стресс, вызванный активными формами кислорода (АФК) [13–15]. Термин «окислительный стресс» популяризировал Хельмут Сис, который также дал его первоначальное определение: «нарушение в прооксидантно-антиоксидантном балансе в пользу первого, ведущее к потенциальному ущербу» [16].

АФК, или свободные радикалы, – короткоживущие промежуточные химические соединения, которые обладают высокой реактивной способностью и окисляют липиды, аминокислоты и углеводы, а также вызывают мутации ДНК. Следовательно, АФК могут быть вовлечены в качестве этиологического фактора в развитие широкого спектра заболеваний [17].

Митохондриальное дыхание – основной биологический источник АФК в физиологических условиях. При низких концентрациях реактивные окислители имеют биопозитивный эффект и действуют избирательно [18]. Они влияют на метаболизм простагландинов, участвуют в регуляции генов и клеточного роста, процессах внутриклеточной сигнализации и других типах сигнальной трансдукции. Кроме того, свободные

радикалы кислорода играют важную роль в регуляции вазотонуса и антимикробной защиты [19].

Баланс между АФК и антиоксидантами также имеет значение для таких репродуктивных процессов, как фолликулогенез, стероидогенез яичников, созревание ооцитов, овуляция, образование желтого тела, лютеолиз. Окислительный стресс воздействует на качество ооцитов, оплодотворение, раннее развитие эмбриона, имплантацию и показатели беременности, а потому рассматривается как один из факторов женского бесплодия [20–23].

В исследованиях была продемонстрирована связь высокой интенсивности перекисного окисления липидов, повреждения ДНК и эндометриоза [24]. Уровень окислительных повреждений ДНК был выше у женщин с инфекционными заболеваниями половых путей, в частности бактериальным вагинозом и кандидозом, сальпингофоритом и миомой матки, по сравнению с группой контроля [25, 26]. Кроме того, сообщалось об участии окислительного стресса родительских гамет в патофизиологии преэклампсии, пузырного заноса и врожденных дефектов [27–30]. Отсутствие достаточной антиоксидантной защиты у женщин в случаях тяжелой патологии спермы (олигоастенотератозооспермии) также может привести к дисплазии шейки матки [31].

Что касается мужчин, в настоящее время предполагается, что в 25–40% случаев идиопатического бесплодия причиной нарушений фертильной функции является окислительный стресс, образующийся в результате дисбаланса между АФК и антиоксидантной способностью эякулята. У мужчин с идиопатическим бесплодием по сравнению с фертильными мужчинами выше значения АФК и слабее антиоксидантная защита [32]. АФК могут вызвать истощение энергетического буфера половых клеток и изменения в основных регуляторных

молекулах, таких как белки, ДНК, липиды [33]. Высокие уровни АФК способствуют снижению митохондриального мембранного потенциала, активируя пути передачи сигналов апоптоза в сперматозоидах, и повреждению ДНК. Некоторые последствия окислительного стресса, такие как перекисное окисление липидов, могут уменьшить текучесть плазматической мембраны, что приводит к снижению или, возможно, даже полной потере подвижности. Окислительный стресс и последующее повреждение ДНК сперматозоидов могут привести к увеличению сроков достижения беременности, нарушению эмбрионального развития, выкидышам, хроническим болезням у потомства, в том числе детским онкологическим заболеваниям [34, 35].

Высокие семенные уровни АФК связаны с патологией параметров эякулята и более низкими показателями беременности, как естественной, так и наступившей с помощью методов ВРТ. Основных повреждающих механизма при этом два [15, 36, 37]. Первый – повреждение мембран сперматозоидов, что уменьшает подвижность сперматозоидов и их способность к слиянию с ооцитом. Второй – АФК непосредственно повреждают ДНК сперматозоидов, ставя под угрозу вклад отцовского генома в эмбрион и его развитие. Кроме того, наблюдается отрицательная связь с развитием эмбриона на стадии бластоцисты. Окислительное повреждение ДНК может вызвать нарушения развития эмбриона, невынашивание и врожденные дефекты у потомства. При этом окислительный стресс может быть обусловлен как общим состоянием организма, так и патологией репродуктивного тракта [38].

Липидный состав плазматической мембраны сперматозоидов у млекопитающих заметно отличается от соматических клеток. Сперматозоиды имеют высокие уровни фосфолипидов, стероидов, насыщенных и полиненасыщен-

андрология



ных жирных кислот, поэтому они особенно восприимчивы к повреждениям, вызванным избыточным высвобождением АФК [39, 40]. В целом, все липидные компоненты, расположенные в мембранах сперматозоида, участвуют в регуляции их созревания, сперматогенезе, капацитации, акросомной реакции и, в конечном итоге, слиянии мембран. Очевидно, что перекисное окисление липидов сперматозоида может также нарушить все его упомянутые функции, а в крайних случаях даже полностью подавить сперматогенез [40].

Содержание липидов в сперматозоидах изменяется во время их прохождения через придаток. Так, уровень докозагексаеновой кислоты значительно выше в незрелых сперматозоидах, чем в зрелых формах. Следовательно, уменьшение содержания докозагексаеновой кислоты происходит в процессе созревания сперматозоидов [41]. В частности, особое место отводится функции придатка и экспозиции в нем сперматозоидов. Некоторые авторы предполагают, что липидная мембрана сперматозоидов наиболее уязвима для АФК во время транзита и хранения в придатке яичка [42, 43]. Исследования показали повышенные уровни повреждений ДНК сперматозоидов у мужчин с более длительными периодами воздержания, а также более высокие уровни повреждений ДНК в эякулированных сперматозоидах по сравнению с тестикулярными клетками [44–46]. На этих данных основаны рекомендации по ежедневной или частой эякуляции в качестве лечения в случаях мужского бесплодия, связанного с окислительным стрессом и фрагментацией ДНК сперматозоидов. Эффект достигается за счет уменьшения времени прохождения через эпидидимис и снижения экспозиции АФК [47–49], что, впрочем, оспаривается в других исследованиях [50].

Один из известных и изученных последствий окислительного стресса – уже упоминавшаяся

фрагментация ДНК сперматозоидов, которая возникает вследствие потери целостности мембраны. Увеличивается клеточная проницаемость, инактивируются ферменты, возникают структурные повреждения ДНК [51]. Окислительная агрессия влияет на структуру хроматина и эпигенетическое регулирование половых клеток по меньшей мере по двум направлениям, изменяя, во-первых, пропорции протаминов в сперматозоиде, а во-вторых, паттерны метилирования ДНК [52, 53]. Окисление оснований ДНК и приводит к образованию различных типов аддуктов ДНК. Эти аддукты ДНК изменяют функцию генома сперматозоида, в конечном счете влияя на зачатие и в естественных условиях, и *in vitro*, а также на последующее раннее развитие эмбриона [51, 54]. Р.К. Mishra и соавт. продемонстрировали непосредственную роль митохондриального окислительного стресса, вызванного aberrантной регуляцией хроматина как основополагающего механизма, нарушающего геномную целостность в тестикулярной среде [55]. Было высказано предположение, что фрагментация ДНК может использоваться в качестве маркера спонтанной беременности у пар с идиопатической субфертильностью. Вероятность спонтанного зачатия снижается при значениях индекса фрагментации ДНК сперматозоидов выше 20% и приближается к нулю для значений более 30–40%. Низкая фрагментация ДНК спермы, однако, не гарантирует нормальной мужской фертильности [56–58].

Окислительный стресс и вспомогательные репродуктивные технологии

АФК, присутствующие в эякуляте в естественных условиях, ведут к дальнейшему окислительному стрессу при применении методов ВРТ. Повышенное образование АФК наблюдается при процедурах криоконсервации и оттаивания эякулята, воздействии факторов внешней и культуральной

среды. Инкубационный период также способствует накоплению свободных радикалов. При выполнении процедуры ИКСИ инкубационный период короче, что несколько уменьшает скорость продукции АФК. Образцы спермы часто центрифугируют, и этот процесс может усугублять окислительный стресс, поскольку при центрифугировании элиминируются защитные антиоксидантные вещества, содержащиеся в семенной плазме [59]. Кроме того, широко используемая в ВРТ криоконсервация спермы связана с перепроизводством АФК вследствие механических повреждений, температурных воздействий и атмосферного кислорода, что в свою очередь повышает восприимчивость к перекисному окислению липидов [60]. Контакт сперматозоида с окружающей средой значительно увеличивает шансы для генерации АФК и развития окислительного стресса. *In vitro* практически невозможно имитировать естественные условия репродуктивного тракта. Это особенно верно в отношении концентрации кислорода и светового режима. Концентрация кислорода в культуральной среде до 20 раз выше таковой в женском репродуктивном тракте. Сообщается, что повышенные уровни АФК в культуральной среде коррелируют с нарушениями развития бластоцисты и частотой оплодотворений [61].

Влияние окислительного стресса семенной плазмы и фрагментации ДНК сперматозоидов на исходы различных методов ВРТ достаточно широко освещено в литературе. Однако имеет место разброс данных, отчасти обусловленный разнообразием применяемых для оценки окислительного стресса и фрагментации ДНК методов и их интерпретаций.

Индекс фрагментации ДНК более 30% (структурный анализ хроматина сперматозоидов) – предиктор снижения частоты достижения беременности и родов после внутриматочной инсеминации с отношением шансов (ОШ)



9,9 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,37–41,51). Так, в парах, где у мужчины был индекс фрагментации > 30% (387 циклов внутриматочной инсеминации), был значительно ниже уровень достижения биохимической беременности (3 против 24%), клинической беременности (3 против 23,7%) и родов (1 против 19%) [62]. В другом исследовании ни один из образцов с уровнем фрагментации выше 12% (TUNEL) не привел к достижению клинической беременности при внутриматочной инсеминации [63].

Е.В. Pasqualotto и соавт. предложили использовать уровень АФК в качестве прогностического фактора успеха ЭКО [64]. В исследовании М.А. Baker и соавт. выявлена отрицательная связь между повышенным уровнем АФК в сперме и частотой оплодотворений, качеством эмбрионов и достижением клинических беременностей [65]. В другом исследовании наблюдали снижение темпов деления blastocysts в присутствии АФК с высоким индексом фрагментации ДНК эмбриона, что приводило к низкой частоте достижения клинической беременности у женщин [66].

Z. Li и соавт., выполнив метаанализ, пришли к выводу, что повреждение ДНК спермы оказывает существенное влияние на частоту достижения клинической беременности при ЭКО, но не ИКСИ [67]. А метаанализ A. Zini и соавт. показал, что высокий индекс фрагментации ДНК ассоциировался с высоким риском потери беременности после программ ВРТ вне зависимости от выбранного метода (ЭКО или ИКСИ) [68]. В метаанализ вошли 11 исследований, всего 1549 циклов (808 ЭКО и 741 ИКСИ), отношение шансов для потери беременности при высоком уровне фрагментации составило 2,48 (95% ДИ 1,52–4,04).

Следует отметить, что наиболее значимый исход ВРТ – показатель живорождений – рассматривается в исследованиях не так часто. А. Osman и соавт. в 2015 г. провели метаанализ шести исследований

(998 циклов) и пришли к выводу, что в парах, где партнеры-мужчины имели низкий уровень фрагментации, коэффициент живорождений был выше как для ЭКО (ОШ 1,27, 95% ДИ 1,05–1,52), так и для ИКСИ (ОШ 1,11, 95% ДИ 1,00–1,23) [69].

В обновленный систематический метаанализ L. Simon и соавт. 2017 г. вошли в общей сложности 56 исследований (16 ЭКО + 24 ИКСИ + 16 смешанных ЭКО + ИКСИ). Авторы обнаружили умеренное, но статистически значимое отрицательное влияние повреждения ДНК сперматозоидов на частоту достижения клинических беременностей для всех рассмотренных методов ВРТ. Обобщенное ОШ составило 1,68 (95% ДИ 1,49–1,89, $p < 0,0001$). ОШ для ЭКО – 1,65 (95% ДИ 1,34–2,04, $p < 0,0001$), для ИКСИ – 1,31 (95% ДИ 1,08–1,59, $p = 0,0068$), для ЭКО + ИКСИ – 2,37 (95% ДИ 1,89–2,97, $p < 0,0001$), результаты статистически значимы [70].

Антиоксиданты

Несмотря на выраженную связь между окислительным повреждением, качеством спермы и исходами ВРТ, мужчины редко обследуются на наличие окислительного повреждения и часто не получают по этому поводу никакой терапии. Так, Американское общество репродуктивной медицины не рекомендует рутинное исследование на наличие АФК и фрагментации ДНК сперматозоидов в когорте бесплодных мужчин [71]. В основном это связано с разнообразием методов определения фрагментации, отсутствием стандартизированных протоколов, лабильностью референсных значений и использованием широких диапазонов порога отсечки [70, 72]. Например, когда повреждение ДНК спермы измеряется с помощью анализа Comet, пороговое значение по клиническим показателям беременности составляет 82%, в то время как с помощью анализа TUNEL это же пороговое значение составляет всего 10% [73, 74].

Методы ВРТ уменьшили заинтересованность как врачей, так и пациентов в надлежащем тщательном исследовании причин бесплодия. Вследствие этого мужчины с доступными для клинической оценки и терапии состояниями имеют диагноз «идиопатическое бесплодие», обосновывающий неоптимальное качество эякулята. Такая неадекватная оценка приводит к ситуации, когда здоровая фертильная женщина подвергается неоднократным инвазивным, стрессовым и дорогостоящим процедурам ВРТ без рассмотрения альтернативных решений и мероприятий по улучшению исходов каждого цикла. Между тем при использовании методов ВРТ окислительное повреждение ДНК только усугубляется [75].

Один из способов снижения негативного влияния окислительного стресса во время протоколов ВРТ – пероральный прием антиоксидантов для улучшения качества гамет до забора [76]. Семенная плазма фертильных мужчин в норме богата антиоксидантами, которые поддерживают, защищают и питают сперматозоиды, контролируя повреждающее действие АФК. В любом эякуляте можно обнаружить некоторые уровни АФК, продуцируемые активированными лейкоцитами, клетками-предшественниками или морфологически аномальными клетками сперматозоидов. Эякулят имеет внутри- и внеклеточные антиоксидантные системы защиты. Они включают такие ферменты, как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза, и высокий уровень неферментативных антиоксидантов микроэлементов и тиоловых групп, действующих как ингибиторы перекисного окисления липидов. Таким образом, перекисное повреждение сперматозоидов зависит не только от избыточной продукции АФК, но и от эффективности всей антиоксидантной системы семенной плазмы [51, 77].

Антиоксиданты поступают в организм мужчины алиментарно

андрология



при потреблении сбалансированной пищи, равномерно распределаются в организме и участвуют в поддержании гомеостаза [61]. Однако периодическое или регулярное воздействие одного или нескольких вредных факторов на организм нарушает тонкий баланс, происходит избыточное накопление АФК при относительно недостаточном поступлении антиоксидантов. Среди таких негативных факторов – неблагоприятная окружающая среда, экологическая обстановка, табакокурение, алкоголь, употребление кофеина, скудная и обедненная микроэлементами диета, малоподвижный образ жизни, ожирение, стресс и хронические заболевания [17]. Таким образом, развитию окислительного стресса во время ЭКО могут способствовать различные внутренние и внешние факторы. Важно учитывать все возможные стратегии и пути преодоления окислительного стресса до ВРТ для повышения эффективности процедуры. По оценкам А. Saleh и соавт., по меньшей мере в половине всех случаев ВРТ в эякуляте повышено содержание АФК, поэтому крайне важно проводить антиоксидантную терапию до процедуры ЭКО для сведения к минимуму воздействия окислительного стресса на гамету. Улучшение мужского здоровья до программ ЭКО/ИКСИ позволит повысить благоприятные исходы беременностей путем увеличения мужского биологического и генетического вклада в зачатие и вынашивание потомства [78].

Если окислительный стресс участвует в этиологии повреждений ДНК, то антиоксидантная терапия должна быть частью лечения [44]. Применение пероральных антиоксидантов выражено снижает индекс фрагментации ДНК, в частности в условиях окислительного стресса. Поскольку сперматозоид теряет большинство цитозольных антиоксидантов во время сперматогенеза, клетки сперматозоида уязвимы для АФК-индуцированных повреждений

ДНК [79]. Такая терапия может быть полезна при идиопатических формах бесплодия [80–82].

P. Gharagozloo и соавт. обобщили 20 клинических исследований за последнее десятилетие с известными исходами ВРТ с использованием антиоксидантов в паре. Во всех исследованиях наблюдали снижение уровня окислительного стресса, в некоторых также было сообщено об улучшении клинических исходов (повысилась частота наступления беременности) [83].

В Кокрановский обзор 2014 г. были включены 48 исследований с участием 4179 субфертильных мужчин. Сравнивалась эффективность монокомпонентных, комбинированных антиоксидантов с плацебо, отсутствием лечения или другим антиоксидантом. Ожидаемая частота наступления клинической беременности партнерш для субфертильных мужчин, которые не принимали какие-либо антиоксиданты, составила 6 случаев из 100 по сравнению с 11–28 случаями из 100 мужчин, принимавших антиоксиданты. Ожидаемый уровень живорождений для субфертильных мужчин в группе плацебо или без терапии составил 5 из 100 по сравнению с группой, принимавшей антиоксиданты – от 10 до 31 из 100 [84].

Е. Kessopoulou и соавт. и К. Tremlen и соавт. обнаружили достоверную связь приема антиоксидантов с частотой живорождений в парах, проходящих программы ЭКО/ИКСИ [85, 86]. Клиницисты рекомендуют регулярно принимать антиоксиданты при планировании беременности вне зависимости от выбранного метода ее достижения [84, 87–89].

Z.M. Wu и соавт. назначали мужчинам L-карнитин сроком на две недели перед процедурой ИКСИ. В основной группе по сравнению с контрольной значительно увеличилась подвижность сперматозоидов (A + B) ($13,5 \pm 10,7$ против $9,6 \pm 7,2\%$, $p < 0,05$) и процент получения эмбрионов ($77,50$ против $69,04\%$, $p < 0,05$) [90].

В другом исследовании было установлено положительное влияние перорального приема добавок с L-карнитином на исходы ЭКО у мужчин с лейкоцитоспермией. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения [91].

Селен также препятствует окислительному повреждению ДНК сперматозоидов. В экспериментальной модели у животных с алиментарным дефицитом селена частота оплодотворения при ЭКО была на 67% ниже, чем у животных с нормальным содержанием этого микроэлемента. Авторы исследования пришли к выводу о том, что дефицит этого микроэлемента индуцирует окислительный стресс и дальнейшую конденсацию хроматина [92].

А. Lewin и соавт. отобрали 17 пациентов с выраженной астенозооспермией и предшествующей неудачей в оплодотворении в программе ИКСИ. После приема коэнзима Q_{10} уровень оплодотворения вырос с $10,3 \pm 10,5\%$ в предыдущих циклах до $26,3 \pm 22,8\%$ ($p < 0,05$) [93].

В нескольких экспериментах по изучению эффектов витамина E выявлено повышение подвижности, функционирования сперматозоидов *in vitro* и частоты оплодотворения при ЭКО по сравнению с плацебо [94–96].

Перспективным в отношении предотвращения окислительного стресса и снижения его негативного влияния на сперматогенез является одновременное применение жирорастворимых антиоксидантов, однако при использовании обычных технологий это трудно выполнимо. Представленная на российском рынке биологически активная добавка Андродоз благодаря технологии микрокапсулирования Actilease совмещает жирорастворимые антиоксидантные компоненты. В сочетании с особой полисахаридной матрицей эта нанотехнология обеспечивает водорастворимость и стабильность, оптимальную концентрацию компонентов состава, а также равномерное замедленное высво-



бождение активных веществ в организме. При приеме комплекса достигается восстановление концентрации требуемых для сперматогенеза метаболических кофакторов, аминокислот, витаминов, микронутриентов: L-аргинина, L-карнитина, L-карнозина, коэнзима Q₁₀, глицирризиновой кислоты, цинка, витамина E, витамина A, селена. Некоторые компоненты Андродоза проявляют синергизм, то есть в комбинации действуют намного сильнее и обуславливают выраженный эффект в гораздо более низких дозах, чем по отдельности. Основные компоненты (субстанции) для Андродоза производятся швейцарской компанией DSM Nutritional Products и отвечают самым высоким стандартам качества.

В российском многоцентровом открытом исследовании через три месяца от начала приема Андродоза было отмечено статистически значимое повышение общего количества активно подвижных сперматозоидов (A + B). По окончании терапии количество патологических форм сперматозоидов снизилось на 26,32% (p = 0,0001), при этом данный показатель нормализовался у 100% пациентов с исходным критическим увеличением (> 96% патологических форм). Кроме того, на фоне приема Андродоза достоверно повысился уровень ингибина В. По завершении курса 87,6% пациентов расценили эффект от проведенной терапии как хороший и выраженный [97].

По данным другого российского открытого сравнительного исследования с участием пациентов с идиопатической патоспермией, прием Андродоза в течение трех месяцев 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 количества морфологически нормальных форм – на 50% [98].

В недавнем исследовании А.Ю. Цуканова (2016) применение комплекса Андродоз у здо-

ровых мужчин оказывало значимый положительный эффект на показатели эякулята, повышая вероятность зачатия. В сравнении с контрольной группой были выявлены статистически значимые различия по следующим показателям: объем эякулята, концентрация сперматозоидов, доли жизнеспособных сперматозоидов и сперматозоидов с поступательным движением, а также патологических форм сперматозоидов [99].

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 2 раза [100]. Таким образом, комплекс Андродоз способствует улучшению подвижности сперматозоидов и количества жизнеспособных форм, снижению вязкости эякулята, повышает уровень тестостерона. В исследованиях было продемонстрировано снижение выраженности окислительного стресса и индекса фрагментации ДНК на фоне приема компонентов препарата. Поскольку терапия антиоксидантами относительно безопасна, эффективна и легкодоступна, можно рекомендовать эмпирический прием антиоксидантов каждой паре при подготовке к планированию беременности и протоколу ВРТ. Такой подход, вероятно, будет исчерпывающим для подавляющего большинства пар [101].

Биопозитивные эффекты АФК и возможные риски антиоксидантной терапии

Несмотря на все преимущества антиоксидантной терапии, назначать препараты этой группы следует с осторожностью. Ограниченное или недостаточное количество АФК на фоне переизбытка анти-

оксидантов также может нарушать физиологическую регуляцию функций спермы.

В последние два десятилетия наблюдается фундаментальный сдвиг в концепции роли АФК в клеточной физиологии. Ранее АФК рассматривались как исключительно токсичные соединения. В настоящее время признается, что некоторые из окислителей, в частности H₂O₂, имеют важное научно обоснованное значение для выживания клеток, поскольку они задействованы в различных процессах (регуляции генов, клеточной сигнализации, активации/деактивации белков, клеточной дифференцировки и апоптоза и др.) [102].

Было отмечено, что небольшие количества свободных радикалов способны связывать пеллюцид. Так, инкубация клеток при низкой концентрации перекиси водорода стимулирует процессы капацитации, гиперактивации, акросомной реакции и взаимодействия с ооцитом [103, 104]. Более современные исследования показали, что инкубация эмбриональных клеток при низких концентрациях H₂O₂ стимулирует пролиферацию, в то время как воздействие более высоких концентраций приводит к дифференциации или апоптозу [91, 105]. Антиоксиданты могут препятствовать этим реакциям. Например, в эксперименте воздействие на эмбриональные стволовые клетки мыши перекисью водорода в низких концентрациях увеличивало количество кардиомиоцитов, а в высоких концентрациях – спонтанно сокращающихся кардиомиоцитов. Оба этих эффекта были ослаблены с помощью антиоксидантов (витамина E и 2-меркаптоглицина) [106].

Считается, что редокс-сигнализация, а не окислительный стресс имеет решающее значение в регуляции сигнальных путей, которые контролируют различные болезненные состояния, в том числе онкогенез, аутоиммунные заболевания и потерю регенерации



ткани с возрастом. Эта концепция пересматривает безоговорочное введение антиоксидантов, которые могут влиять на окислительно-восстановительную биологию как нормальных, так и патологических реакций [107]. В новом направлении редокс-биологии создаются лекарства для селективной терапии рака на основе АФК. Однако на сегодняшний день физические упражнения – единственный доказанный способ увеличить АФК с активацией полезных сигнальных путей и тем самым снизить риск рака, диабета и выраженность процессов старения [108].

Вполне вероятно, что форсированное повышение антиоксидантной защиты будет модулировать потоки АФК, что может иметь неожиданные последствия для восстановительной сигнализации. Например, выраженные окислительные сигналы могут содействовать надлежащему физиологическому апоптотическому ответу, но если сверхусиленная антиоксидантная защита ограничивает этот окислительный сигнал, то результатом будет прерванный апоптоз и выживание слабоадаптированных клеток. С этой точки зрения антиоксидантная сверхэкспрессия также может разрушительно действовать на сигнальную трансдукцию, что нивелирует любую потенциальную пользу от применения антиоксидантов [102]. Повышенные уровни АФК могут усиливать функцию иммунной системы, тогда как чрезмерно высокие уровни могут способствовать патологической воспалительной реакции. Таким образом, доза антиоксидантов не должна быть настолько высокой, чтобы помешать нормальной иммунной реакции [109]. Поскольку инициирование апоптоза клеток вызывает образование АФК, их недостаточное количество приводит к незавершенному апоптозу – одному из потенциальных факторов повреждения ДНК сперматозоидов [110].

Тонкий баланс антиоксидантной системы организма легко нару-

шить: при переизбытке антиоксидантов наблюдается увеличение конденсации ядерного хроматина сперматозоидов более чем на 20%. Это, по мнению F. Absalan и соавт., может стать причиной привычного невынашивания беременности [111, 112]. Изменение структуры хроматина может вызывать изменения в экспрессии генов и повлиять на процесс имплантации в результате асинхронной конденсации хромосом, а также наличие цитоплазматических фрагментов в эмбрионе. Несбалансированные антиоксидантные комплексы и применение антиоксидантов в дозировках, превышающих физиологические, могут вызвать чрезмерную элиминацию свободных радикалов кислорода, необходимых для регуляции нескольких функций сперматозоида. Это может негативно сказаться на капацитации и акросомной реакции и индуцировать восстановительный стресс в качестве ребаунд-эффекта [83, 113].

Так, прием витамина С длительно или в высоких дозировках весьма неоднозначно влияет на сперматогенез. Витамин С способен открыть все дисульфидные связи белков, способствуя их денатурации, что приводит к окислению мембран в фазе I и III сперматогенеза и неправильной упаковке ДНК [114].

Следует также избегать добавок с железом и медью, если не установлен выраженный дефицит этих элементов, поскольку они способствуют увеличению продукции свободных радикалов (реакции Габера – Вейса и Фентона) [115].

Селен при излишне высоких концентрациях может вытеснить цинк и повлиять на процессы метилирования ДНК и таким образом нарушить 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 приведет к уменьшению подвижности и более высокой частоте

возникновения астенозооспермии с последующим повышением частоты выкидышей [115, 116].

На рынке активно распространяются биологически активные добавки «растительного происхождения» с антиоксидантным эффектом. Предположение о том, растительные экстракты «естественны» и безопасны для человеческого организма, может вводить в заблуждение. Известна растительность многих веществ растительного происхождения. Выделение монокомпонентов из растительного сырья достаточно сложный и дорогостоящий процесс, который могут себе позволить только крупные высокотехнологические фармакологические компании, обладающие надлежащими мощностями и дорожащие репутацией. По этой причине растительные препараты, представленные на рынке, помимо основного рекламируемого вещества часто содержат смесь ингредиентов в неизвестных концентрациях. Кроме того, часто не известна суточная потребность этих компонентов, не выделено и не изучено действующее вещество [117]. Таким образом, большинство растительных добавок могут быть не только инертными и неэффективными при мужском бесплодии, но и потенциально токсичными для процессов сперматогенеза. Присутствие неизвестных активных ингредиентов и/или примесей может привести к серьезным нежелательным явлениям.

В связи с современной концепцией тонкого баланса восстановительно-окислительных реакций в физиологии клеток остается открытым вопрос доверия антиоксидантному препарату. Препарат Андродоз имеет ряд преимуществ: строгую научную базу, сбалансированный состав и отсутствие спорных дозировок действующих компонентов (все концентрации компонентов – в пределах адекватного уровня суточного потребления), качественные клинические исследования и чистоту производства. 🌐

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, ГСП-459, ул. Салганская, д. 7, тел. +7 (813) 278-80-88, факс: +7 (831) 430-72-13. Свидетельство о государственной регистрации: № RU.779911.003.E.005057.06.14 от 30.06.2014 г. Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Реклама



Литература

1. *Ombelet W., Cooke I., Dyer S. et al.* Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries // *Hum. Reprod. Update.* 2008. Vol. 14. № 6. P. 605–621.
2. WHO Manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male / World Health Organization. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
3. *Esteves S.C., Agarwal A.* Reproductive outcomes, including neonatal data, following sperm injection in men with obstructive and nonobstructive azoospermia: case series and systematic review // *Clinics (Sao Paulo).* 2013. Vol. 68. Suppl. 1. P. 141–150.
4. *Nygren K.G., Sullivan E., Zegers-Hochschild F. et al.* International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) world report: assisted reproductive technology 2003 // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. № 7. P. 2209–2222.
5. 2009 Assisted reproductive technology success rates: national summary and fertility clinic reports / Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
6. *Adamson G.D., de Mouzon J., Lancaster P. et al.* World collaborative report on in vitro fertilization, 2000 // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. № 6. P. 1586–1622.
7. *Connolly M.P., Hoorens S., Chambers G.M.* The costs and consequences of assisted reproductive technology: an economic perspective // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 16. № 6. P. 603–613.
8. Social determinants of human reproduction // *Hum. Reprod.* 2001. Vol. 16. № 7. P. 1518–1526.
9. *Boivin J., Bunting I., Collins J.A., Nygren K.G.* International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. № 6. P. 1506–1512.
10. *Chambers G.M., Sullivan E.A., Ishihara O. et al.* The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. № 6. P. 2281–2294.
11. *Ferraretti A.P., Goossens V., de Mouzon J. et al.* Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. № 9. P. 2571–2584.
12. *Georgiou I., Syrrou M., Pardalidis N. et al.* Genetic and epigenetic risks of intracytoplasmic sperm injection method // *Asian J. Androl.* 2006. Vol. 8. № 6. P. 643–673.
13. *Loft S., Kold-Jensen T., Hjollund N.H. et al.* Oxidative DNA damage in human sperm influences time to pregnancy // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. № 6. P. 1265–1272.
14. *Schulte R.T., Ohl D.A., Sigman M., Smith G.D.* Sperm DNA damage in male infertility: etiologies, assays, and outcomes // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2010. Vol. 27. № 1. P. 3–12.
15. *Simon L., Proutski I., Stevenson M. et al.* Sperm DNA damage has a negative association with live-birth rates after IVF // *Reprod. Biomed. Online.* 2013. Vol. 26. № 1. P. 68–78.
16. *Sies H., Cadenas E.* Oxidative stress: damage to intact cells and organs // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1985. Vol. 311. № 1152. P. 617–631.
17. *Abad C., Amengual M.J., Gosálvez J. et al.* Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA // *Andrologia.* 2013. Vol. 45. № 3. P. 211–216.
18. *De Lamirande E., Jiang H., Zini A. et al.* Reactive oxygen species and sperm physiology // *Rev. Reprod.* 1997. Vol. 2. № 1. P. 48–54.
19. *De Lamirande E., Harakat A., Gagnon C.* Human sperm capacitation induced by biological fluids and progesterone, but not by NADH or NADPH, is associated with the production of superoxide anion // *J. Androl.* 1998. Vol. 19. № 2. P. 215–225.
20. *Al-Gubory K.H., Fowler P.A., Garrel C.* The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2010. Vol. 42. № 10. P. 1634–1650.
21. *Combelles C.M., Gupta S., Agarwal A.* Could oxidative stress influence the in-vitro maturation of oocytes? // *Reprod. Biomed. Online.* 2009. Vol. 18. № 6. P. 864–880.
22. *Rizzo A., Roscino M.T., Binetti F., Sciorsci R.L.* Roles of reactive oxygen species in female reproduction // *Reprod. Domest. Anim.* 2011. Vol. 47. № 2. P. 344–352.
23. *Burton G.J., Jauniaux E.* Oxidative stress // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011. Vol. 25. № 3. P. 287–299.
24. *Sharma I., Dhaliwal L., Saha S. et al.* Role of 8-iso-prostaglandin F2alpha and 25-hydroxycholesterol in the pathophysiology of endometriosis // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. № 1. P. 63–70.
25. *Ahelik A., Mändar R., Korrovits P. et al.* Systemic oxidative stress could predict assisted reproductive technique outcome // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015. Vol. 32. № 5. P. 699–704.
26. *Bogavac M., Lakic N., Simin N. et al.* Bacterial vaginosis and biomarkers of oxidative stress in amniotic fluid // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012. Vol. 25. № 7. P. 1050–1054.
27. *Lee V.M., Wong J.S., Loh S.K., Leong N.K.* Sperm motility in the semen analysis affects the outcome of superovulation intrauterine insemination in the treatment of infertile Asian couples with male factor infertility // *BJOG.* 2002. Vol. 109. № 2. P. 115–120.
28. *Mor I., Grisaru D., Titelbaum L. et al.* Modified testicular expression of stress-associated “readthrough” acetylcholinesterase predicts male infertility // *FASEB J.* 2001. Vol. 15. № 11. P. 2039–2041.
29. *Raynal P., Houdeau E.* Comparison of the uterine reflex activity during artificial insemination and mating in the ewe // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* 2004. Vol. 33. № 8. P. 725–733.
30. *Haghnazari L., Vaisi-Raygani A., Keshvarzi F. et al.* Effect of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase on intra-uterine insemination, contribution to inflammations, oxidative stress and antioxidant status: a preliminary report // *J. Reprod. Infertil.* 2016. Vol. 17. № 3. P. 157–162.



31. Miesel R., Jędrzejczak P., Sanocka D., Kurpisz M.K. Severe antioxidantase deficiency in human semen samples with pathological spermogram parameters // *Andrologia*. 1997. Vol. 29. № 2. P. 77–83.
32. Mayorga-Torres B.J., Camargo M., Cadavid Á.P. et al. Are oxidative stress markers associated with unexplained male infertility? // *Andrologia*. 2016. [Epub. ahead of print].
33. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective // *Hum. Reprod. Update*. 2008. Vol. 14. № 3. P. 243–258.
34. Aitken R.J., Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome // *Reproduction*. 2001. Vol. 122. № 4. P. 497–506.
35. Wang X., Sharma R.K., Gupta A. et al. Alterations in mitochondria membrane potential and oxidative stress in infertile men: a prospective observational study // *Fertil. Steril*. 2003. Vol. 80. Suppl. 2. P. 844–850.
36. Zorn B., Vidmar G., Meden-Vrtovec H. Seminal reactive oxygen species as predictors of fertilization, embryo quality and pregnancy rates after conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection // *Int. J. Androl*. 2003. Vol. 26. № 5. P. 279–285.
37. Meseguer M., Martínez-Conejero J.A., O'Connor J.E. et al. The significance of sperm DNA oxidation in embryo development and reproductive outcome in an oocyte donation program: a new model to study a male infertility prognostic factor // *Fertil. Steril*. 2008. Vol. 89. № 5. P. 1191–1199.
38. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J. et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review // *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2012. Vol. 10. ID 49.
39. Alvarez J.G., Storey B.T. Differential incorporation of fatty acids into and peroxidative loss of fatty acids from phospholipids of human spermatozoa // *Mol. Reprod. Dev*. 1995. Vol. 42. № 3. P. 334–346.
40. Sanocka D., Kurpisz M. Reactive oxygen species and sperm cells // *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2004. Vol. 2. ID 12.
41. Avelaño M.I., Rotstein N.P., Vermouth N.T. Lipid remodeling during epididymal maturation of rat spermatozoa. Enrichment in plasmalogen choline containing long-chain polyenoic fatty acids of the n-9 series // *Biochem. J*. 1992. Vol. 283. Pt. 1. P. 235–241.
42. Sánchez-Martin P., Sánchez-Martin F., González-Martinez M., Gosálvez J. Increased pregnancy after reduced male abstinence // *Syst. Biol. Reprod. Med*. 2013. Vol. 59. № 5. P. 256–260.
43. Chabory E., Damon C., Lenoir A. et al. Epididymis seleno-independent glutathione peroxidase 5 maintains sperm DNA integrity in mice // *J. Clin. Invest*. 2009. Vol. 119. № 7. P. 2074–2085.
44. Greco E., Scarselli F., Iacobelli M. et al. Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa // *Hum. Reprod*. 2005. Vol. 20. № 1. P. 226–230.
45. Sukanuma R., Yanagimachi R., Meistrich M.L. Decline in fertility of mouse sperm with abnormal chromatin during epididymal passage as revealed by ICSI // *Hum. Reprod*. 2005. Vol. 20. № 11. P. 3101–3118.
46. Gawecka J.E., Boaz S., Kaspersen K. et al. Luminal fluid of epididymis and vas deferens contributes to sperm chromatin fragmentation // *Hum. Reprod*. 2015. Vol. 30. № 12. P. 2725–2536.
47. Marshburn P.B., Giddings A., Causby S. et al. Influence of ejaculatory abstinence on seminal total antioxidant capacity and sperm membrane lipid peroxidation // *Fertil. Steril*. 2014. Vol. 102. № 3. P. 705–710.
48. Mayorga-Torres B.J., Camargo M., Agarwal A. et al. Influence of ejaculation frequency on seminal parameters // *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2015. Vol. 13. ID 47.
49. Greening D.J. Frequent ejaculation. A pilot study of changes in sperm DNA damage and semen parameters using daily ejaculation // *Fertil. Steril*. 2007. Vol. 88. Suppl. 1. P. S19–S20.
50. Welliver C., Benson A.D., Frederick L. et al. Analysis of semen parameters during 2 weeks of daily ejaculation: a first in humans study // *Transl. Androl. Urol*. 2016. Vol. 5. № 5. P. 749–755.
51. Garrido N., Meseguer M., Simon C. et al. Pro-oxidative and anti-oxidative imbalance in human semen and its relation with male fertility // *Asian J. Androl*. 2004. Vol. 6. № 1. P. 59–65.
52. Hammadeh M.E., Hamad M.F., Montenarh M., Fischer-Hammadeh C. Protamine contents and P1/P2 ratio in human spermatozoa from smokers and non-smokers // *Hum. Reprod*. 2010. Vol. 25. № 11. P. 2708–2720.
53. Li E., Zhang Y. DNA methylation in mammals // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2014. Vol. 6. № 5. ID a019133.
54. Simon L., Brunborg G., Stevenson M. et al. Clinical significance of sperm DNA damage in assisted reproduction outcome // *Hum. Reprod*. 2010. Vol. 25. № 7. P. 1594–1608.
55. Mishra P.K., Bunkar N., Raghuram G.V. et al. Epigenetic dimension of oxygen radical injury in spermatogonial epithelial cells // *Reprod. Toxicol*. 2015. Vol. 52. P. 40–56.
56. Evenson D.P., Jost L.K., Marshall D. et al. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic // *Hum. Reprod*. 1999. Vol. 14. № 4. P. 1039–1049.
57. Spano M., Bonde J., Hjollund H.I. et al. Sperm chromatin damage impairs human fertility // *Fertil. Steril*. 2000. Vol. 73. № 1. P. 43–50.
58. Cissen M., van Wely M., Scholten I. et al. Measuring sperm DNA fragmentation and clinical outcomes of medically assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11. № 11. ID e0165125.
59. Agarwal A., Said T.M., Bedaiwy M.A. et al. Oxidative stress in an assisted reproductive techniques setting // *Fertil. Steril*. 2006. Vol. 86. № 3. P. 503–512.
60. Yelumalai S., Kashir J., Jones C. et al. Clinician-induced (iatrogenic) damage incurred during human infertility treatment: detrimental effects of sperm selection methods and cryopreservation upon the viability, DNA integrity, and function of human sperm // *Asian Pac. J. Reprod*. 2012. Vol. 1. № 1. P. 69–75.
61. 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.
62. Bungum M., Humaidan P., Axmon A. et al. Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction



- technology outcome // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. № 1. P. 174–179.
63. Duran E.H., Morshedi M., Taylor S., Oehninger S. Sperm DNA quality predicts intrauterine insemination outcome: a prospective cohort study // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. № 12. P. 3122–3128.
64. Pasqualotto E.B., Agarwal A., Sharma R.K. et al. Effect of oxidative stress in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive procedures // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. № 4. P. 973–976.
65. 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.
66. Du Plessis S.S., Makker K., Desai N.R., Agarwal A. Impact of oxidative stress on IVF // *Expert Rev. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 3. № 4. P. 539–554.
67. Li Z., Wang L., Cai J., Huang H. Correlation of sperm DNA damage with IVF and ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2006. Vol. 23. № 9–10. P. 367–376.
68. Zini A., Boman J.M., Belzile E., Ciampi A. Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23. № 12. P. 2663–2668.
69. Osman A., Alsomait H., Seshadri S. et al. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online.* 2015. Vol. 30. № 2. P. 120–127.
70. Simon L., Zini A., Dyachenko A. et al. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome // *Asian J. Androl.* 2017. Vol. 19. № 1. P. 80–90.
71. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. № 2. P. 294–301.
72. Barratt C.L., De Jonge C.J. Clinical relevance of sperm DNA assessment: an update // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. № 6. P. 1958–1959.
73. Simon L., Liu L., Murphy K. et al. Comparative analysis of three sperm DNA damage assays and sperm nuclear protein content in couples undergoing assisted reproduction treatment // *Hum. Reprod.* 2014. Vol. 29. № 5. P. 904–917.
74. Simon L., Murphy K., Shamsi M.B. et al. Paternal influence of sperm DNA integrity on early embryonic development // *Hum. Reprod.* 2014. Vol. 29. № 11. P. 2402–2412.
75. Punab M., Poolamets O., Paju P. et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts // *Hum. Reprod.* 2017. Vol. 32. № 1. P. 18–31.
76. Rolf C., Cooper T.G., Yeung C.H., Nieschlag E. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study // *Hum. Reprod.* 1999. Vol. 14. № 4. P. 1028–1033.
77. Agarwal A., Virk G., Ong C., du Plessis S.S. Effect of oxidative stress on male reproduction // *World J. Mens Health.* 2014. Vol. 32. № 1. P. 1–17.
78. Saleh R.A., Agarwal A., Nada E.A. et al. Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 79. Suppl. 3. P. 1597–1605.
79. Kumar M., Kumar K., Jain S. et al. Novel insights into the genetic and epigenetic paternal contribution to the human embryo // *Clinics.* 2013. Vol. 68. Suppl. 1. P. 5–14.
80. Gosalvez J., Tvrda E., Agarwal A. Free radical and superoxide reactivity detection in semen quality assessment: past, present, and future // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2017. [Epub. ahead of print].
81. Saalu L.C. The incriminating role of reactive oxygen species in idiopathic male infertility: an evidence based evaluation // *Pak. J. Biol. Sci.* 2010. Vol. 13. № 9. P. 413–422.
82. Agarwal A., Sekhon L.H. Oxidative stress and antioxidants for idiopathic oligoasthenoteratospermia: is it justified? // *Indian J. Urol.* 2011. Vol. 27. № 1. P. 74–85.
83. Gharagozloo P., Aitken R.J. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. № 7. P. 1628–1640.
84. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Brown J. et al. Antioxidants for male subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 12. CD007411.
85. Kessopoulou E., Powers H.J., Sharma K.K. et al. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility // *Fertil. Steril.* 1995. Vol. 64. № 4. P. 825–831.
86. 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.
87. Lanza fame F.M., La Vignera S., Vicari E. et al. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility // *Reprod. Biomed. Online.* Vol. 19. № 5. P. 638–659.
88. Zini A., San Gabriel M., Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage: a clinical perspective // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2009. Vol. 26. № 8. P. 427–432.
89. Ross C., Morriss A., Khairy M. et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility // *Reprod. Biomed. Online.* 2010. Vol. 20. № 6. P. 711–723.
90. Wu Z.M., Lu X., Wang Y.W. et al. Short-term medication of L-carnitine before intracytoplasmic sperm injection for infertile men with oligoasthenozoospermia // *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2012. Vol. 18. № 3. P. 253–256.
91. De Lamirande E., Gagnon C. A positive role for the superoxide anion in triggering hyperactivation and capacitation of human spermatozoa // *Int. J. Androl.* 1993. Vol. 16. № 1. P. 21–25.
92. 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.
93. Lewin A., Lavon H. The effect of coenzyme Q10 on sperm motility and function // *Mol. Aspects Med.* 1997. Vol. 18. Suppl. P. S213–219.
94. Suleiman S.A., Ali M.E., Zaki Z.M. et al. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E // *J. Androl.* 1996. Vol. 17. № 5. P. 530–537.
95. Geva E., Bartoov B., Zabludovsky N. et al. The effect of antioxidant treatment on human spermatozoa and fertiliza-



- tion rate in an in vitro fertilization program // *Fertil. Steril.* 1996. Vol. 66. № 2. P. 430–434.
96. Bolle P, Evandri M.G., Saso L. The controversial efficacy of vitamin E for human male infertility // *Contraception.* 2002. Vol. 65. № 4. P. 313–315.
 97. 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.
 98. Дендеберов Е.С., Виноградов И.В. Опыт применения биоконплекса Андродоз для фертилизации больных с идиопатической патоспермией // *Эффективная фармакотерапия.* 2014. Вып. 41. Урология и нефрология. № 4. С. 24–26.
 99. Цуканов А.Ю. Улучшение показателей эякулята на этапе планирования беременности // *Андрология и генитальная хирургия.* 2016. Т. 17. № 3. С. 63–66.
 100. 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.
 101. Leach M., Aitken R.J., Sacks G. Sperm DNA fragmentation abnormalities in men from couples with a history of recurrent miscarriage // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2015. Vol. 55. № 4. P. 379–383.
 102. Sohal R.S., Orr W.C. The redox stress hypothesis of aging // *Free Radic. Biol. Med.* 2012. Vol. 52. № 3. P. 539–555.
 103. Aitken R.J., Baker M.A., Nixon B. Are sperm capacitation and apoptosis the opposite ends of a continuum driven by oxidative stress? // *Asian J. Androl.* 2015. Vol. 17. № 4. P. 633–639.
 104. Schaffer F.Q., Buettner G.R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple // *Free Radic. Biol. Med.* 2001. Vol. 30. № 11. P. 1191–1212.
 105. 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.
 106. Hitchler M.J., Domann F.E. An epigenetic perspective on the free radical theory of development // *Free Radic. Biol. Med.* 2007. Vol. 43. № 7. P. 1023–1036.
 107. Buggisch M., Ateghang B., Ruhe C. et al. Stimulation of ES-cell-derived cardiomyogenesis and neonatal cardiac cell proliferation by reactive oxygen species and NADPH oxidase // *J. Cell. Sci.* 2007. Vol. 120. Pt. 5. P. 885–894.
 108. Schieber M., Chandel N.S. ROS Function in redox signaling and oxidative stress // *Curr. Biol.* 2014. Vol. 24. № 10. P. R453–R462.
 109. Ristow M., Zarse K., Oberbach A. et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106. № 21. P. 8665–8670.
 110. Aitken R.J., de Iulius G.N. On the possible origins of DNA damage in human spermatozoa // *Mol. Hum. Reprod.* 2010. Vol. 16. № 1. P. 3–13.
 111. Ménézo Y.J., Hazout A., Panteix G. et al. Antioxidants to reduce sperm DNA fragmentation: an unexpected adverse effect // *Reprod. Biomed. Online.* 2007. Vol. 14. № 4. P. 418–421.
 112. Absalan F., Ghannadi A., Kazerooni M. et al. Value of sperm chromatin dispersion test in couples with unexplained recurrent abortion // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012. Vol. 29. № 1. P. 11–14.
 113. Lombardo F., Sansone A., Romanelli F. et al. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility: an overview // *Asian J. Androl.* 2011. Vol. 13. № 5. P. 690–697.
 114. 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.
 115. Menezo Y., Evenson D., Cohen M., Dale B. Effect of antioxidants on sperm genetic damage // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. Vol. 791. P. 173–189.
 116. Bleau G., Lemarbre J., Faucher G. et al. Semen selenium and human fertility // *Fertil. Steril.* 1984. Vol. 42. № 6. P. 890–894.
 117. Leclercq G., de Cremoux P., This P., Jacquot Y. Lack of sufficient information on the specificity and selectivity of commercial phytoestrogens preparations for therapeutic purposes // *Maturitas.* 2011. Vol. 68. № 1. P. 56–64.

Opportunities of Antioxidant Therapy in Males for Improving Outcome of Assisted Reproductive Technologies

Ye.A. Yefremov, Ye.V. Kasatonova, Ya.I. Melnik

N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Contact person: Yelena Vladimirovna Kasatonova, kasatonova@yandex.ru

Here, a role of oxidative stress in pathogenesis of male infertility and unsuccessful assisted reproductive technologies (ART) are discussed. Lipid peroxidation, abnormal ejaculate parameters and elevated amount of mitochondrial and nuclear DNA lesions in spermatozoa are among the consequences caused by oxidative stress. A link between oxidative injury, quality of sperm and ART outcome has been found. Administered antioxidants may be used for improving ART outcomes. Antioxidant therapy is relatively safe, efficient and readily available, thus, an empirical administration of antioxidants may be recommended for each couple while preparing for pregnancy planning and ART.

Key words: *infertility, oxidative stress, assisted reproductive technologies, antioxidant therapy*

андрология

ХІІІ СЪЕЗДЪ, ХVІІ КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

«110 лет достижений:
из прошлого, через настоящее,
в будущее»



8-10 НОЯБРЯ 2017, МОСКВА
МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ:

- **ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**
- НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ
- ИННОВАЦИИ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ В УРОЛОГИИ
- ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ В УРОЛОГИИ
- РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ ХИРУРГИЯ В УРОЛОГИИ
- ИННОВАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА И АДЕНОМЫ ПРОСТАТЫ
- КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ
- ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МКБ
- НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОЧКИ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
- 3D-ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ



Организаторы



При поддержке



www.congress-rou.ru

Юлия Пешкова
+7 (495) 646-01-55 доб. 146
congress_rou@ctogroup.ru

реклама



120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

XII Национальный конгресс терапевтов

22–24 ноября 2017 года

Москва  Крокус Экспо

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

