

# Оксидативный стресс и мужской фактор бесплодия пары. Всегда ли мы можем быть уверены в нем?

На XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя – 2021» эксперты затронули ряд фундаментальных, клинических и организационных вопросов, касающихся оказания помощи в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Особое внимание было уделено профилактике и лечению бесплодия супружеских пар. Ведущий врач уролог-андролог клиники «МирА», старший научный сотрудник ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинава» ДЗМ, к.м.н. Антон Александрович ДАШКО рассказал о роли мужского фактора, связанного с патологическими изменениями качества эякулята, в бесплодии пары. Он представил данные об эффективности комбинированных препаратов, содержащих основные микроэлементы, необходимые для улучшения сперматогенеза. На сегодняшний день доказано, что достаточная концентрация антиоксидантов может положительно влиять на репродуктивную способность мужчины.



Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, бесплодием считают брак, при котором у женщины детородного возраста не наступает беременность в течение года регулярной половой жизни в отсутствие контрацепции. Каждая восьмая пара сталкивается с проблемами при попытке зачать первого ребенка и каждая шестая – второго и последующего ребенка. При этом бесплодие затрагивает как женщин, так и мужчин. В 50% случаев у бездетных пар выявляется мужской фактор, связанный с бесплодием, в том числе патологическими изменениями качества эякулята<sup>1</sup>. Кроме того, мужской фактор – причина неудачной беременности в 50% случаев<sup>2</sup>.

Среди основных причин мужского бесплодия выделяют:

- эндокринные (гипер- и гипогонадотропный гипогонадизм, гиперпролактинемия) расстройства;
  - сексуальные расстройства (эректильная дисфункция);
  - анатомические изменения половых органов (врожденные аномалии);
  - иммунологический фактор;
  - эякуляторные расстройства;
  - генетические и хромосомные нарушения;
  - воспалительный процесс в половых органах;
  - хронический и оксидативный стресс.
- С возрастом фертильность мужчины значительно снижается – сложности становятся очевидными около 30 лет и в дальнейшем только усугубляются. Данные статистических исследо-

ваний демонстрируют, что 2/3 детей рождаются от отцов, возраст которых на момент зачатия составлял 30 лет и более. Каждый шестой новорожденный зачат отцом в возрасте старше 40 лет<sup>3,4</sup>.

Особое внимание исследователей привлекают вопросы влияния оксидативного стресса, в частности, на сперматогенез. Впервые научные работы на эту тему появились в конце 1940-х гг. Активные формы кислорода (АФК) были описаны как потенциальный фактор мужского бесплодия. Оксидативный стресс, приводящий к нарушению функции спермы, наблюдали в исследованиях, иллюстрирующих токсическое действие эндогенно-генерируемого пероксида водорода на метаболизм и подвижность сперматозоидов. С тех пор был проведен ряд исследований, благода-

<sup>1</sup> Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. 2012.

<sup>2</sup> Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015. Vol. 13. P. 37.

<sup>3</sup> Евдокимов В.В., Жуков О.Б., Бабушкина Е.В. Анализ параметров эякулята у мужчин в различных возрастных группах // *Андрология и генитальная хирургия.* 2016. Т. 17. № 2.

<sup>4</sup> Соловьева А.В., Лицук О.В. Для зачатия нужны двое... Что должен знать акушер-гинеколог о диагностике мужского бесплодия. Информационный бюллетень / под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019.

ры которым наши знания о влиянии АФК на бесплодие и функцию сперматозоидов значительно расширились. Известно множество экзогенных и эндогенных факторов, вызывающих избыточную выработку АФК, превышающих компенсаторные способности клеточного антиоксиданта и провоцирующих тем самым развитие оксидативного стресса. Избыток оксидативного стресса в организме мужчины негативно отражается на его репродуктивной функции и может вызывать бесплодие, прямо или косвенно воздействуя на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему и/или нарушая перекрестные связи с другими гормональными осями.

Свободный радикал – молекула или элемент с неспаренным электроном, который чрезвычайно реактивен в попытке достичь электронно-стабильного состояния. АФК – свободнорадикальные производные молекул, содержащих кислород. Однако не все АФК представляют собой настоящие свободные радикалы. Некоторые из клинически важных АФК, выявленных при бесплодии, включают гидроксильный и пероксильный радикалы, супероксид анион и пероксид водорода<sup>5</sup>.

Итак, на данный момент оксидативный стресс считается главным медиатором мужского бесплодия различной этиологии. У 30–80% мужчин с идиопатическим бесплодием в эякуляте выявляют избыточные АФК. Современные исследователи, учитывая прочную связь между оксидативным стрессом и мужским бесплодием, предложили новый термин – «мужское бесплодие при оксидативном стрессе» (MOSI – Male Oxidative Stress Infertility). Среди тех, кто ранее подпадал под категорию страдающего идиопатическим мужским бесплодием, подавляющее большинство пациентов с MOSI<sup>6</sup>.

К экзогенным источникам АФК относят психологический стресс, повышение температуры в яичках, экологические токсины, электромагнитное излучение, длительные тяжелые физические нагрузки, ожирение, употребление пищи с высоким содержанием жиров и белков, алкоголя, марихуаны и наркотических средств, курение, использование анаболических стероидов.

Эндогенные источники АФК – варикоцеле, крипторхизм, возраст мужчины, инфекции мочеполового тракта, воспалительные заболевания (баланопостит, простатит, уретрит, эпидидимит, орхит).

Как видим, источников АФК, равно как и способов влияния на мужские репродуктивные гормоны, много. Речь прежде всего идет о влиянии на выработку лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ), а также на функцию клеток Сертоли и Лейдига, отвечающих за выработку тестостерона и сперматогенез. Так, при старении снижается активность антиоксидантных ферментов, повышается перекисное окисление липидов клеток Лейдига, чувствительность к ЛГ за счет уменьшения рецепторов, снижается скорость стероидогенеза, биосинтеза и секреции тестостерона. На сегодняшний день установлена связь между фрагментацией ДНК и мужской субфертильностью. Одним из важнейших этапов функционирования сперматозоидов в женской репродуктивной системе является связывание сперматозоидов с гиалуроновой кислотой. Гиалуроновая кислота – основной компонент комплекса ооцита и яйценосного бугорка. Только сперматозоиды, прошедшие все этапы развития, способны распознать гиалуроновую кислоту – как компонент блестящей оболочки яйцеклетки

и соответственно оплодотворить ее. Не случайно целостность ДНК выше у зрелых сперматозоидов, лучше распознающих гиалуроновую кислоту. Снижение и купирование проявлений оксидативного стресса представляет собой потенциальную стратегию лечения мужского бесплодия. Для терапии мужского бесплодия принято использовать модификацию образа жизни и окружающей среды, более короткий интервал воздержания от эякуляции, методы отбора спермы, лечение варикоцеле, извлечение сперматозоидов из ткани яичка (биопсия яичка).

Одновременно с этим важнейшей стратегией управления и предупреждения мужского бесплодия при оксидативном стрессе (MOSI) является антиоксидантная терапия – использование природных или синтетических антиоксидантов, препятствующих повреждению клеток вследствие оксидативного стресса<sup>7</sup>. Выделяют две группы антиоксидантов: ферменты (энзимы) и неэнзимы (витамины). В систематическом обзоре 20 исследований P. Gharagozloo и соавт. показаны эффективность антиоксидантов при мужском бесплодии, значительное снижение показателей оксидативного стресса в сперме, уровня АФК, улучшение подвижности сперматозоидов, особенно у мужчин с астенозооспермией<sup>8</sup>.

В рамках Кокрейновского обзора 2019 г. проанализированы результаты 61 рандомизированного контролируемого исследования с участием 6264 бесплодных мужчин, в которых сравнивали действие антиоксидантов и плацебо<sup>9</sup>. Установлено, что при использовании антиоксидантов увеличивается вероятность наступления клинической беременности и рождаемости детей у партнеров пациентов, принимающих антиоксиданты. Исследователи также пришли к выводу, что

<sup>5</sup> Henkel R.R. Leukocytes and oxidative stress: dilemma for sperm function and male fertility // Asian J. Androl. 2011. Vol. 13. № 1. P. 43–52.

<sup>6</sup> Takeshima T., Usui K., Mori K. et al. Oxidative stress and male infertility // Reprod. Med. Biol. 2020. Vol. 20. № 1. P. 41–52.

<sup>7</sup> Agarwal A., Neel P., Selvam M.K.P. et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): proposed terminology and clinical practice guidelines for management of idiopathic male infertility // World J. Mens Health. 2019. Vol. 37. № 3. P. 296–312.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility // Cochrane Database Syst. Rev. 2019. Vol. 3. № 3. CD007411.

терапия антиоксидантами у мужчин может быть связана с увеличением числа живорождений и частоты наступления клинических беременностей у ранее бесплодных пар. У мужчин с субфертильностью применение антиоксидантов способно увеличить шансы на наступление клинической беременности и живорождение<sup>10</sup>. Применение антиоксидантного комплекса ПРОФертил® является перспективным в отношении предотвращения оксидативного стресса, снижения его негативного влияния на сперматогенез и в конечном счете получения клинически важных результатов – увеличения числа наступивших беременностей и увеличения результативности ЭКО. Это многокомпонентный антиоксидантный комплекс, содержащий основные микроэлементы, необходимые для улучшения сперматогенеза: L-карнитин, L-аргинин, цинк, витамин Е, глутатион, селен, коэнзим Q<sub>10</sub> и фолиевую кислоту. Фармакологический эффект ПРОФертила обеспечивается совокупностью уникальных свойств основных компонентов. Доказано, что L-карнитин увеличивает количество и подвижность сперматозоидов, стимулирует их созревание, способствует уменьшению атипичных (патологических) форм. L-аргинин влияет на морфологические и количественные показатели сперматозоидов, содержится в белках эякулята, стимулирует синтез тестостерона. В свою очередь коэнзим Q<sub>10</sub> и витамин Е стимулируют сперматогенез, повышают подвижность сперматозоидов. Цинк играет ключевую роль в процессах сперматогенеза, необходим для синтеза тестостерона, а фолиевая кислота влияет на объем эякулята и количество сперматозоидов, улучшает их морфологические показатели. Селен также улучшает морфологические показатели сперматозоидов, стимулирует продукцию спермы и необходим для метаболизма тестостерона. Высокую эффективность при связывании свободных

радикалов демонстрирует глутатион. Кроме того, он способствует улучшению подвижности сперматозоидов. Эффективность научно обоснованных компонентов в составе ПРОФертила в лечении нарушений фертильности у мужчин доказана в семи исследованиях, представленных на крупнейших международных акушерско-гинекологических конгрессах и опубликованных в авторитетных изданиях. Использование сбалансированного антиоксидантного комплекса ПРОФертил® позволяет уменьшить негативные последствия повышенной секреции АФК и улучшить оплодотворяющую способность сперматозоидов.

В новом ретроспективном сравнительном исследовании (2021)<sup>11</sup> участвовали 339 субфертильных мужчин, которым был проведен тест дисперсии хроматина спермы (SCD) в качестве метода обнаружения фрагментации ДНК. Пациентов разделили на группы: 162 мужчины основной группы получали ПРОФертил® и выполняли мероприятия по модификации диеты и образа жизни, 177 мужчин контрольной группы выполняли только программу по модификации диеты и образа жизни. Результаты оценивали через три и шесть месяцев. Это было направлено на получение качественных результатов исследования и связано с тем, что цикл полного созревания сперматозоида занимает около 74 дней. Результаты исследования показали, что через три месяца приема ПРОФертила 74,6% пациентов основной группы достигли значительного улучшения целостности ДНК сперматозоидов.

В другом исследовании также получены данные об эффективности ПРОФертила в дозе две капсулы в день в течение трех месяцев и сделан вывод, что на фоне его применения существенно уменьшается фрагментация ДНК сперматозоидов. Показатель наступления беременности у партнерш пациентов, полу-

чавших ПРОФертил®, составил 28% по сравнению с 16% в контрольной группе, то есть в 1,75 раза выше, чем в контрольной группе.

Сегодня ПРОФертил® с успехом используется в лечении мужского бесплодия более чем в 70 странах мира. В заключение А.А. Дашко рассказал о 15-летнем опыте совместного взаимодействия с акушерами-гинекологами в антиоксидантной терапии MOSI и представил данные реальной клинической практики. Он отметил, что при использовании антиоксидантного комплекса ПРОФертил® у пациентов с ранее выявленным снижением подвижности сперматозоидов и сниженным количеством нормальных форм отмечается значительное улучшение этих параметров спермограммы. В ряде случаев это приводило к достижению желанной беременности в течение первых 2–6 месяцев.

Подводя итог, эксперт подчеркнул, что преимущества применения антиоксидантов в лечении нарушений мужской фертильности очевидны. ПРОФертил®, содержащий запатентованный комплекс ингредиентов, оказывает защитное, антиоксидантное действие на всех этапах созревания и жизнедеятельности сперматозоидов, обеспечивая их оплодотворяющую способность. Использование комплекса микроэлементов ПРОФертил® позволяет снизить неблагоприятные факторы риска нарушений мужской фертильности, восстановить мужскую репродуктивную функцию и способствует рождению здоровых детей. Для успешной терапии бесплодия пары важнейшей составляющей является не только своевременность начала терапии, но также ее продолжительность и удобство. Как отмечалось ранее, цикл созревания здоровых сперматозоидов занимает более 70 дней. Поэтому необходимо проводить терапию не менее трех месяцев. Для современной жизни немаловажное значение имеет удобная схема применения ПРОФертила – две капсулы один раз в день во время еды. ♡

<sup>10</sup> Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility // Cochrane Database Syst. Rev. 2019. Vol. 3. № 3. CD007411.

<sup>11</sup> Lipovac M., Nairz V., Aschauer J., Riedl C. The effect of micronutrient supplementation on spermatozoa DNA integrity in subfertile men and subsequent pregnancy rate // Gynecol. Endocrinol. 2021. Vol. 37. № 8. P. 711–715.

# РЕЗУЛЬТАТ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ!

## ПОДГОТОВКА МУЖЧИНЫ К ЗАЧАТИЮ И ПРОГРАММЕ ЭКО



ПРОФЕРТИЛ® – НАУЧНО ОБОСНОВАННАЯ  
КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАЧАТИЮ



уникальный  
и запатентованный  
состав



производится  
в Австрии



удобная схема  
и форма приема



официально  
зарегистрирован  
и дистрибутируется  
более чем в 70  
странах мира



## ПРОФЕРТИЛ® СОЗДАН ДЛЯ МУЖЧИН. МИРОВОЕ ПРИЗНАНИЕ

Биологически активная добавка к пище ПРОФертил (PROfertil) (капсулы массой 884 мг). Изготовитель (производитель): Vis Vitalis GmbH, Moosham 29, 5585 Unternberg, Австрия, для Lenus Pharma GmbH, Seeböckgasse 59, A-1160, Vienna, Австрия. Условия реализации: для реализации населению через аптечную сеть и специализированные магазины, отделы торговой сети. Область применения: в качестве биологически активной добавки к пище, источника L-карнитина, цинка, фолиевой кислоты, витамина Е, коэнзима Q10, селена, содержащей глутатион. Рекомендации по применению: взрослым мужчинам по 1 капсуле 1 раз в день во время еды. Продолжительность приема – 1 месяц. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. Условия хранения: хранить в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С. Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта. СИОП от 08.02.2019 на основании СГР от 19.12.2014.  
\* Патент № 015422 «Евразийское патентное ведомство».

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ