



¹ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Использование антиоксидантов в комбинированной терапии мужского бесплодия при воспалительных заболеваниях

А.Ю. Попова^{1,2}, С.И. Гамидов^{1,2}, Р.И. Овчинников¹

Адрес для переписки: Алина Юрьевна Попова, a_porova@oparina4.ru

Воспалительные заболевания желез мочеполового тракта, и прежде всего хронический простатит, относятся к наиболее частым причинам бесплодия у мужчин. Тщательное выявление и успешное лечение данного патологического процесса – это путь к восстановлению утраченной способности к зачатию. В обзоре рассматриваются вопросы влияния воспалительного процесса, антибактериальной терапии и их последствий на сперматогенез. Для устранения негативных эффектов лечения, а также для ускорения восстановления показателей спермограммы предложено использовать комбинированную терапию антиоксидантными препаратами.

Ключевые слова: воспалительные заболевания мочеполового тракта, антибактериальная терапия, сперматогенез, окислительный стресс, антиоксиданты

Инфекционно-воспалительные заболевания предстательной железы (простатит) – это одна из причин мужского бесплодия. При этом более чем у 65% пациентов отмечается ухудшение параметров спермы, связанное с клиническими симптомами хронического простатита. Инфекционно-воспалительная

интоксикация прежде всего вызывает изменения биологической активности эякулята – снижение жизнеспособности и подвижности сперматозоидов, а также их морфологической структуры [1, 2].

Воспалительные заболевания половых органов и урогенитальные инфекции отрицательно влияют на мужскую фертильность. Во-

первых, воспалительные заболевания предстательной железы и семенных пузырьков изменяют физические свойства семенной плазмы. Предстательная железа продуцирует около 30% семенной жидкости, обеспечивающей жизнеспособность сперматозоидов, их транспорт и оплодотворяющую способность. В этой связи можно предположить, что изменения секреторной активности железы могут нарушить способность сперматозоидов к оплодотворению.

Во-вторых, воспалительный процесс запускает аутоиммунные механизмы антиспермального иммунитета, который воздействует на сперматозоиды, вызывая различные морфофункциональные их изменения, а также ухудшает связь сперматозоидов с яйцеклеткой. Последнее в свою очередь негативно влияет на последующие стадии развития плодного яйца. В-третьих, лейкоцитоспермия, вызванная воспалением, повышает скорость перекисного окисления липидов. В нетяжелых случаях это приводит к преждевременной капацитации



и акросомальной реакции сперматозоидов, а в серьезных случаях – к прямому повреждению сперматозоидов с развитием некротоспермии (отсутствие жизнеспособности сперматозоидов).

Лейкоцитоспермия – это наиболее частое проявление простатита, которое вызывает уменьшение количества и снижение подвижности сперматозоидов в эякуляте. Кроме того, продолжительность заболевания и морфологические дефекты сперматозоидов взаимосвязаны.

В норме количество лейкоцитов в эякуляте не должно превышать $1,0 \times 10^6/\text{л}$. Среди мужчин, состоящих в бесплодном браке, лейкоцитоспермия, то есть повышенное число лейкоцитов в эякуляте, обнаруживается в 10–20% случаев. Повышенное количество лейкоцитов является важным показателем воспалительных заболеваний половых органов. Однако четкая закономерность между присутствием лейкоцитов и выраженностью симптомов или степенью изменений в предстательной железе прослеживается не всегда. Тем не менее количество лейкоцитов в семенной плазме у бесплодных пациентов выше, чем у фертильных мужчин. Лейкоцитоспермия также служит неблагоприятным прогностическим фактором при экстракорпоральном оплодотворении.

Исследования последних лет позволили уточнить характер воздействия лейкоцитоспермии на функции сперматозоидов. Одной из основных причин, приводящих к нарушению мужской репродуктивной функции, считают избыточную продукцию активных форм кислорода [3]. Активные формы кислорода – это окислители с высокой реакционной способностью, принадлежащие к классу свободных радикалов. Ввиду своей неустойчивости окислители реагируют со многими биохимическими веществами, такими как липиды, аминокислоты, углеводы, белки и ДНК. Несмотря на то что наличие свободных радикалов в спермато-

зоидах обнаружили еще в 1943 г. [4], их роль в мужской репродуктивной физиологии была описана только в 1989 г. [5], и в настоящее время исследования в этой области продолжаются.

Роль активных форм кислорода во время вторжения, адгезии и размножения микроорганизмов в мужском генитальном тракте в значительной степени не установлена. Известно, что нормальная функция сперматозоидов (капацитация, гиперактивация, акросомальная реакция, а также слияние и оплодотворение с ооцитами) возможна только при низком уровне свободных радикалов [6, 7]. Избыток лейкоцитов, приводящий к росту активных форм кислорода, запускает капацитацию и акросомальную реакцию в более ранние сроки, что приводит к нарушению их оплодотворяющей способности [8]. Другими словами, высокий уровень активных форм кислорода вызывает каскад патологических состояний, которые отрицательно влияют на функцию сперматозоидов [9]. От 40 до 80% пациентов с бесплодием имеют высокий уровень активных форм кислорода [10].

Следует отметить, что выявление повышенного уровня активных форм кислорода, генерируемых лейкоцитами при воспалении, вызванном простатитом, играет важную роль при подготовке к искусственному оплодотворению.

Появляется все больше доказательств того, что сперматозоиды защищены от пагубных эффектов активных форм кислорода мощными антиоксидантами, содержащимися в семенной плазме. Защитные способности семенной плазмы имеют значительные индивидуальные колебания. В том случае, когда производство активных форм кислорода превышает возможности системы антиоксидантной защиты по их нейтрализации, возникает окислительный стресс.

Окислительный стресс существенно ухудшает сперматогенез,

что может привести к мужскому бесплодию [11, 12], а также считается одной из причин нарушения денатурации ДНК в одноцепочечной ДНК и двунитевых разрывов ДНК [13].

В семенной плазме бесплодных мужчин уровень антиоксидантов значительно ниже, чем у фертильных мужчин. При бесплодии, связанном с повышенным уровнем кислородных радикалов в сперме, терапевтический эффект может оказать прием антиоксидантов, снижающих уровень активных форм кислорода. Поэтому тщательное выявление и успешное лечение даже бессимптомно протекающих хронических простатитов – это путь к восстановлению утраченной способности к зачатию.

В стандартной терапии простатита чаще всего применяются антибактериальные препараты, которые с различной эффективностью устраняют бактериоспермию и лейкоцитоспермию. Однако и сам воспалительный процесс, и антибиотикотерапия могут влиять на сперматогенез и другие параметры спермы. В литературе описаны различные исследования, которые демонстрируют негативное влияние антибиотиков как на сперматогенез, так и на фертильность мужчин в целом [1]. Так, было описано токсичное воздействие антибиотиков группы фторхинолонов на сперматозоиды.

В исследовании, в котором оценивалось влияние приема некоторых фторхинолонов на мужскую фертильность, было продемонстрировано ухудшение показателей спермы. Это проявлялось снижением количества эякулята, подвижности и концентрации сперматозоидов, значительно сократилась выработка лактатдегидрогеназы тканью яичка. Данные эффекты были дозозависимы [14].

В другом исследовании токсическое воздействие на репродуктивную систему оказывал ципрофлоксацин, снижая концентрацию сперматозоидов, их



подвижность и жизнеспособность. Ципрофлоксацин вызывал существенное уменьшение числа сперматогенных клеток (сперматогоний, сперматоцитов, сперматид и сперматозоидов) в семенных канальцах [15].

Использование энрофлоксацина имело негативные последствия для репродуктивной системы, что было продемонстрировано в эксперименте на мышах-самцах. Этот препарат снижал подвижность эпидидимальных сперматозоидов. Кроме того, на фоне приема энрофлоксацина было увеличено количество аномальных сперматозоидов. Иными словами, препарат нарушал сперматогенез, вызывая снижение подвижности сперматозоидов и морфологические аномалии [16].

Было проведено исследование влияния ципрофлоксацина на ткань яичка самцов морской свинки. Авторы выявили уменьшение веса яичек и концентрации сперматозоидов в эякуляте, а также снижение уровня тестостерона, зависящие от продолжительности приема и используемых доз ципрофлоксацина [17].

В другом исследовании оценивались последствия приема гентамицина и офлоксацина для ткани яичка. И гентамицин, и офлоксацин значительно снижали массу яичка, придатка яичка и семенных пузырьков. Согласно результатам эксперимента, аминогликозиды (гентамицин, неомицин, стрептомицин) и фторхинолоны (офлоксацин) неблагоприятно воздействовали на параметры спермы и мужской репродуктивной системы. Только ципрофлоксацин не оказывал какого-либо значительного влияния на подвижность сперматозоидов [18]. Экспериментальные исследования показали, что ципрофлоксацин даже в высоких дозах способен купировать бактериальные инфекции с минимальным токсическим воздействием на функциональное состояние сперматозоидов.

Приведенные результаты исследований демонстрируют токсическое воздействие антибиоти-

ков на мужскую репродуктивную систему. Однако, несмотря на негативное влияние антибактериальной терапии на показатели спермограммы, выраженное в той или иной степени, иных подходов к терапии инфекционно-воспалительных заболеваний уrogenитального тракта в настоящее время нет.

Таким образом, при наличии инфекционно-воспалительных заболеваний уrogenитального тракта неблагоприятное воздействие на мужскую репродуктивную систему оказывают, с одной стороны, инфекционно-воспалительный процесс, вызывающий окислительный стресс, проявляющийся повреждением структуры сперматозоидов, с другой – антибактериальная терапия, также сопровождающаяся снижением репродуктивного потенциала пациентов.

В настоящее время имеется достаточное количество работ, посвященных роли антиоксидантов в восстановлении мужской фертильности. Известно, что различные антиоксиданты являются некой системой обороны, которая включает ферментативные и неферментативные механизмы защиты. Роль антиоксидантов семенной плазмы – защита от активных форм кислорода, сдерживание их концентрации в нормальном физиологическом диапазоне [19]. Другими словами, антиоксиданты в семенной плазме и сперматозоидах поддерживают устойчивое состояние уровня активных форм кислорода в сперме путем преобразования свободных радикалов в безопасные «нераагирующие» вещества. Антиоксидантная активность определяется зрелостью сперматозоида, имеющего цитоплазму. Поскольку во всех клетках организма человека, как правило, именно цитоплазма является основным источником антиоксидантов, ее физиологическое минимальное содержание в зрелом сперматозоиде создает предпосылки для дефицита как антиоксидантной защиты, так

и эндогенных механизмов восстановления.

Как известно, общая антиоксидантная мощность спермы у пациентов с лейкоцитоспермией и простатитом снижена [20], поэтому дефицит антиоксидантной системы может компенсироваться различными антиоксидантными комплексами [21].

В последнее время L-карнитин и L-ацетил-карнитин, способные защитить клеточную мембрану от свободных радикалов, приобрели большое значение в лечении мужского бесплодия [22, 23]. Карнитин также участвует в энергетическом обеспечении сперматозоидов через бета-окисление длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях [24]. Кроме того, он обладает антиапоптотическим эффектом [25].

Качество спермы зависит не только от содержания L-карнитина, но и от поступления в организм витаминов и некоторых аминокислот, например, аргинина (1-амино-4-гуанидино-валериановая кислота) и коэнзима Q₁₀.

Аргинин является важнейшим регулятором сердечно-сосудистой, иммунологических, нейромедиаторных систем и печеночной функции. До 80% аргинина содержится в белках семенной жидкости, а его дефицит может являться причиной патозооспермии.

Коэнзим Q₁₀ (убихинон) по строению близок к витамину K, содержится в большинстве тканей человеческого организма. Кофермент Q₁₀ защищает репродуктивную систему от негативного действия свободных радикалов. Прием коэнзима Q₁₀ позволяет увеличить количество подвижных сперматозоидов.

Вирусные и бактериальные инфекции часто ассоциируются с дефицитом макро- и микроэлементов, в том числе с дефицитом незаменимого микроэлемента селена. Селен необходим для нормальной функционирования как адаптивного, так и врожденного иммунитета, способствует пролиферации и дифференциации CD4+ Т-лимфоцитов в сторо-



ну Т-хелперов, поддерживая тем самым острый клеточный иммунный ответ [26].

Антиоксидантной и потенциальной антивирусной активностью также обладает витамин Е [27]. Он предотвращает повреждение клеточных стенок, нейтрализуя пероксид водорода и другие активные формы кислорода, а также необходим для роста новых клеток и нормального функционирования иммунной системы. Доказано, что прием витамина Е снижает «тяжесть» окислительного стресса в ткани яичек, повышает подвижность сперматозоидов и положительно влияет на их способность проникать в яйцеклетку. Наблюдается эффект синергизма при одновременном приеме витамина Е, ретинола и селена за счет взаимного предотвращения окисления (разрушения) как в кишечнике, так и в тканях. Иначе говоря, при употреблении вместе эти вещества проявляют более выраженную эффективность в более низких дозах.

Цинк – это жизненно важный микроэлемент. Он абсолютно необходим для клеточного дыхания, утилизации кислорода, воспроизведения генетического материала (ДНК и РНК), поддержания целостности клеточных стенок и обезвреживания свободных радикалов. В организме человека цинк концентрируется во всех органах и тканях, в том числе в яичках, придатках яичек, в предстательной железе, в достаточно большом количестве содержится в сперме. Он запускает и поддерживает процессы производства мужского полового гормона – тестостерона и активизирует сперматогенез. Цинк активирует глутатионпероксидазу, которая необходима для нормального созревания и подвижности сперматозоидов, а также участвует в регуляции активности других ферментов спермоплазмы, способствует регуляции процессов коагуляции и разжижения эякулята.

Цинк и витамин А биохимически взаимосвязаны: витамин А способствует усвоению цинка, а без

цинка невозможно усвоение витамина А. Одновременный прием цинка и витамина А актуален при мужском бесплодии и аномалиях сперматогенеза, обусловленных различными факторами, в частности инфекционными заболеваниями. Витамин А (ретинол) – важное звено антиоксидантной системы, поскольку он защищает клеточные мембраны от окисления, влияет на синтез белков и поддерживает репродуктивные функции. Наличие витамина А в семенной жидкости также необходимо для нормального сперматогенеза и поддержания подвижности сперматозоидов.

Перечисленные активные вещества входят в состав комплекса АндроДоз, который производится швейцарской компанией DSM Nutritional Products и отвечает самым высоким стандартам качества. Следует отметить, что в комбинации компоненты комплекса АндроДоз действуют намного сильнее и достигают более выраженного клинического эффекта, чем по отдельности.

Особенно перспективным для предотвращения окислительного стресса и снижения его негативного влияния на сперматогенез является совместное одновременное применение жирорастворимых и водорастворимых антиоксидантов, однако при использовании обычных технологий это представляется трудно выполнимым.

Сочетание жирорастворимых и водорастворимых антиоксидантных компонентов оказалось возможным благодаря использованию нанотехнологии Actielease в производстве жирорастворимых субстанций АндроДоза (коэнзима Q₁₀, витаминов Е и А). Данной технологией достигается микрокапсулирование или разделение активных ингредиентов на микроскопические наночастицы, что в сочетании с особой полисахаридной матрицей обеспечивает водорастворимость и стабильность, оптимальную концентрацию компонентов состава АндроДоза, а также равномерное

Комплекс АндроДоз производится швейцарской компанией DSM Nutritional Products и отвечает самым высоким стандартам качества. Следует отметить, что антиоксидантные компоненты комплекса АндроДоз в комбинации действуют намного сильнее и достигают более выраженного клинического эффекта, чем по отдельности

замедленное высвобождение активных веществ в организме.

Таким образом, пациентам, получающим антибактериальную терапию по поводу инфекционно-воспалительного процесса уrogenитального тракта, желающим сохранить или максимально быстро восстановить свою фертильность, рекомендовано использование антиоксидантов в комплексной терапии.

По нашим наблюдениям, антиоксидантные комплексы позволяют устранить дисбаланс активных форм кислорода, восстановив антиоксидантную емкость спермы, что в свою очередь способствует восстановлению моторики и устранению дефектов ДНК сперматозоидов. Включение антиоксидантов в лечение пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями может предотвратить окислительный стресс и индуцированное повреждение ДНК, вызванное как токсическим действием антибиотиков, так и самим воспалительным процессом.

Рекомендуется проведение дальнейших исследований в этой области для получения достоверной информации о преимуществе комбинированной терапии (антибиотики в сочетании с антиоксидантами) и достижения высокой эффективности лечения бесплодия у мужчин, что особенно актуально для пациентов, прибегающих к экстракорпоральному оплодотворению, когда важна скорость восстановления фертильности. ☺



Литература

1. Olayemi F.O. A review on some causes of male infertility // Afr. J. Biotechnol. 2010. Vol. 9. № 20. P. 2834–2842.
2. Sinclair S. Male infertility: nutritional and environmental considerations // Altern. Med. Rev. 2000. Vol. 5. № 1. P. 28–38.
3. Novotny J., Oborna I., Brezinova J. et al. The occurrence of reactive oxygen species in the semen of males from infertile couples // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub. 2003. Vol. 147. № 2. P. 173–176.
4. MacLeod J. The role of oxygen in the metabolism and motility of human spermatozoa // Am. J. Physiol. 1943. Vol. 138. P. 512–518.
5. Aitken R.J., Clarkson J.S., Fishel S. Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function // Biol. Reprod. 1989. Vol. 41. № 1. P. 183–197.
6. Griveau J.F., Le Lannou D. Reactive oxygen species and human spermatozoa: physiology and pathology // Int. J. Androl. 1997. Vol. 20. № 2. P. 61–69.
7. Agarwal A., Nallela 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.
8. Zini A., De Lamirande E., Gagnon C. Low levels of nitric oxide promote human sperm capacitation in vitro // J. Androl. 1996. Vol. 16. № 5. P. 424–431.
9. Aitken R.J., Clarkson J.S. Significance of reactive oxygen species and antioxidants in defining the efficacy of sperm preparation techniques // J. Androl. 1988. Vol. 9. № 6. P. 367–376.
10. Padron O.F., Brackett N.L., Sharma R.K. et al. Seminal reactive oxygen species and sperm motility and morphology in men with spinal cord injury // Fertil. Steril. 1997. Vol. 67. № 6. P. 1115–1120.
11. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility: a clinical perspective // Hum. Reprod. Update. 2008. Vol. 14. № 3. P. 243–258.
12. Agarwal A., Makker K., Sharma R. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update // Am. J. Reprod. Immunol. 2008. Vol. 59. P. 2–11.
13. Agarwal A., Prabhakaran S.A., Sikka S.C. Clinical relevance of oxidative stress in patients with male factor infertility: evidence based analysis // AUA Update. 2007. Vol. 26. P. 1–12.
14. Abd-Allah A.R., Aly H.A., Moustafa A.M. et al. Adverse testicular effects of some quinolone members in rats // Pharmacol. Res. 2000. Vol. 41. № 2. P. 211–219.
15. Khaki A., Heidari M., Ghaffari Novin M., Khaki A.A. Adverse effects of ciprofloxacin on testis apoptosis and sperm parameters in rats // Iran. J. Reprod. Med. 2008. Vol. 6. P. 71–76.
16. Aral F., Karacal F., Baba F. The effect of enrofloxacin on sperm quality in male mice // Res. Vet. Sci. 2008. Vol. 84. № 1. P. 95–99.
17. Elias A., Nelson B. Toxicological effect of ciprofloxacin on testicular function of male guinea pigs // Asian J. Exp. Biol. Sci. 2012. Vol. 3. № 2. P. 384–390.
18. El-Bahrawy K.A., El-Hassanein E.S., Kamel Y.M. Comparison of gentamycin and ciprofloxacin in dromedary camels' semen extender // World J. Agric. Sci. 2010. Vol. 6. № 4. P. 419–424.
19. Sies H. Strategies of antioxidant defense // Eur. J. Biochem. 1993. Vol. 215. № 2. P. 213–219.
20. Sharma R.K., Pasqualotto F.F., Nelso D.R. et al. The reactive oxygen species total antioxidant capacity score is a new measure of oxidative stress to predict male infertility // Hum. Reprod. 1999. Vol. 14. № 11. P. 2801–2807.
21. Sikka S.C. Role of oxidative stress and antioxidants in andrology and assisted reproductive technology // J. Androl. 2004. Vol. 25. № 1. P. 5–18.
22. Lenzi A., Lombardo F., Sgro P. et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial // Fertil. Steril. 2003. Vol. 79. № 2. P. 292–300.
23. Lenzi A., Sgro P., Salacone P. et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia // Fertil. Steril. 2004. Vol. 81. № 6. P. 1578–1584.
24. Dokmeci D. Oxidative stress, male infertility and the role of carnitines // Folia Med. (Plovdiv). 2005. Vol. 47. № 1. P. 26–30.
25. Ng C.M., Blackman M.R., Wang C., Swerdloff R.S. The role of carnitine in the male reproductive system // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2004. Vol. 1033. P. 177–188.
26. Steinbrenner H., Al-Quraishy S., Dkhil M.A. et al. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections // Adv. Nutr. 2015. Vol. 6. № 1. P. 73–82.
27. Fiorino S., Bacchi-Reggiani L., Sabbatani S. et al. Possible role of tocopherols in the modulation of host microRNA with potential antiviral activity in patients with hepatitis B virus-related persistent infection: a systematic review // Br. J. Nutr. 2014. Vol. 112. № 11. P. 1751–1768.

Use of Antioxidants in a Combination Therapy of Male Infertility during Inflammatory Diseases

A.Yu. Popova^{1,2}, S.I. Gamidov^{1,2}, R.I. Ovchinnikov¹

¹ Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

² Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Alina Yuryevna Popova, a_popova@oparina4.ru

Inflammatory diseases of glands of the urinary tract, primarily, chronic prostatitis, belong to the most frequent causes of male infertility. A careful detection and successful treatment of this pathological process is a path towards restoring lost ability to conceive. Here we review influence of inflammatory process, antibacterial therapy and their consequences on spermatogenesis. For eradicating negative therapeutic effects as well as accelerating recovery of spermogram parameters we proposed to apply a combination therapy consisting of antioxidant drugs.

Key words: *inflammatory diseases of genitourinary tract, antibiotic therapy, spermatogenesis, oxidative stress, antioxidants*

Чтобы посадить дерево
и вырастить сына,
необходимо

STADA
C I S

ЗДОРОВОЕ
СЕМЯ



Реклама



**АндроДоз® —
поможет стать
отцом!**

Сбалансированный
комплекс для улучшения
мужской фертильности



Производитель –
ООО «Витамер»,
маркетинг и дистрибуция –
ООО «ШТАДА Маркетинг»

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

RU.77.99.11.003.E.016993.12.12