



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



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 Q<sub>10</sub>, 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 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 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 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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., Jedrzejczak 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 plasmenylcholines 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 гениальная 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*