



Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал Национального медицинского исследовательского радиологического центра

# Антиоксидантная терапия при подготовке мужчины к методам вспомогательных репродуктивных технологий

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

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

*Естественное зачатие предполагает, что оплодотворить яйцеклетку может сперматозоид только с нормальным генным материалом. Методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволяют использовать аномальные сперматозоиды для оплодотворения. Однако важным фактором успеха искусственного оплодотворения, а также нормального развития эмбриона, плода и ребенка является целостность половых клеток. При применении методов ВРТ риск воздействия на сперматозоиды активных форм кислорода и окислительного стресса гораздо выше, чем в естественных условиях. В лаборатории достаточно трудно воссоздать баланс природных антиоксидантов для сохранения целостности гамет. В этой связи для успешного оплодотворения и наступления беременности крайне важно проводить подготовку к методам ВРТ, эндогенно насыщая семенную плазму микроэлементами, антиоксидантами и энергетическими субстратами. По данным литературы, прием антиоксидантных добавок мужчинами с бесплодием может повышать частоту наступления беременности и живорождения в парах, участвующих в программах ВРТ.*

**Ключевые слова:** бесплодный брак, мужское бесплодие, окислительный стресс, антиоксиданты, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение

## Введение

До 15% всех пар репродуктивного возраста не в состоянии достичь беременности естественным путем после одного года регулярной половой жизни без предохранения. В абсолютных цифрах это 80 млн человек в мире. Общеизвестно, что доли мужского и женского факторов в бесплодном браке равны. Трудности с зачатием возникают у каждого двадцатого мужчины или в каждой четвертой паре в развитых странах [1, 2].

Многие из этих пар обрели возможность иметь детей благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ). Среди последних следует отметить такие современные узкоспециализированные методы, как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ). Согласно приказу Минздрава России от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их



применению», методы ВРТ применимы в следующих случаях:

а) бесплодие, не поддающееся лечению, в том числе с использованием методов эндоскопической и гормональной коррекции нарушений репродуктивной функции мужчины и женщины в течение 9–12 месяцев с момента установления диагноза;

б) заболевания, при которых наступление беременности невозможно без использования ЭКО [3]. В связи со значительной энерго- и ресурсозатратностью программ ВРТ врач прежде всего должен предотвратить или уменьшить воздействие любого вредного фактора, который потенциально может помешать успешному результату, независимо от выбранной методики достижения беременности [4].

#### **Активные формы кислорода и окислительный стресс**

В настоящее время предполагается, что в 80% случаев идиопатическое бесплодие мужчин вызвано влиянием окислительного стресса. Последний развивается в результате дисбаланса между активными формами кислорода (АФК) и антиоксидантной способностью эякулята. АФК в эякуляте мужчин с идиопатическим бесплодием значительно выше, чем у фертильных мужчин [5, 6]. Сперматозоиды чрезвычайно уязвимы для окислительного повреждения, которое ведет к нарушению целостности мембраны. В результате увеличивается клеточная проницаемость, происходит инактивация ферментов, возникают структурные повреждения ДНК и развивается апоптоз.

Среди последствий окислительного стресса и повреждения ДНК сперматозоидов можно назвать трудности с зачатием, нарушение эмбрионального развития, высокую частоту выкидышей и риск развития хронических болезней у потомства, в том числе детских онкологических заболеваний [7]. Отмечается выраженная корреляция между уровнем окисли-

тельного стресса и фрагментацией ДНК сперматозоидов [5, 6].

АФК вырабатываются в ходе аэробного метаболизма сперматозоидов. Высокое содержание в АФК полиненасыщенных жирных кислот запускает каскад реакций перекисного окисления липидов [8, 9]. Перекисное окисление липидов негативно сказывается на подвижности сперматозоидов и их концентрации. АФК могут вызвать истощение энергетического буфера половых клеток и изменения в основных регуляторных молекулах, таких как белки, ДНК, липиды [2].

В семенной плазме АФК также могут образовываться при лейкоцитоспермии: у мужчин с тератозооспермией и/или лейкоцитоспермией их содержание гораздо выше. Это связано с тем, что повышенный уровень АФК коррелирует с количеством морфологически аномальных сперматозоидов и белых клеток в крови и эякуляте [10].

Семенная плазма фертильных мужчин в норме богата антиоксидантами, которые поддерживают, защищают и питают сперматозоиды, контролируя повреждающее влияние АФК. Система антиоксидантной защиты мужского репродуктивного тракта включает такие ферменты, как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза, и высокий уровень ферментативных 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 [5, 11]. Антиоксиданты поступают алиментарно при потреблении сбалансированной пищи, равномерно распределяются в организме и участвуют в поддержании гомеостаза [12]. Однако если один или несколько вредных факторов периодически или систематически воздействуют на организм, тонкий баланс нарушается. В ре-

Удачным сочетанием компонентов и использованием новейших современных технологий при производстве комплекса АндроДоз достигается восстановление концентрации требуемых для сперматогенеза и предотвращения окислительного стресса аминокислот, витаминов, микронутриентов

зультате происходит избыточное накопление АФК или недостаточное поступление антиоксидантов. К негативным факторам, которым регулярно подвергается организм мужчины, можно отнести влияние внешней среды, экологическую обстановку, табакокурение, потребление алкоголя, кофеина, скудную и обедненную микроэлементами диету, малоподвижный образ жизни, ожирение, стресс и хронические заболевания [13].

АФК, присутствующие в эякуляте в естественных условиях, вызывают дальнейший окислительный стресс и при применении методов ВРТ. Увеличение производства АФК наблюдается при процедурах криоконсервации и оттаивания эякулята, влиянии 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. Криоконсервация, центрифугирование снижают уровень активных ферментов. Контакт сперматозоида с окружающей средой значительно увеличивает шансы для генерации АФК и развития окислительного стресса. Практически невозможно имитировать естественные условия репродуктивного тракта *in vitro*.



В российском исследовании через три месяца от начала приема комплекса АндроДоз (сбалансированной комбинации девяти активных веществ, в том числе и антиоксидантов) статистически значимо снижалась вязкость эякулята, особенно у пациентов с выявленными антиспермальными антителами

Это особенно верно в отношении концентрации кислорода и светового режима. Концентрация кислорода в культуральной среде до 20 раз выше, чем концентрация в женском репродуктивном тракте. Сообщается, что повышенные уровни АФК в культуральной среде коррелируют с нарушениями развития blastocysts и частотой оплодотворений [12, 14].

По оценкам R.A. 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 [15].

Некоторые последствия окислительного стресса, такие как перекисное окисление липидов, могут уменьшить текучесть плазматической мембраны, следствием чего становятся уменьшение или, возможно, даже полная потеря подвижности сперматозоидов. Высокие уровни АФК способствуют снижению митохондриального мембранного потенциала, активируя пути передачи сигналов апоптоза в сперматозоидах, и повреждению ДНК [16]. Эти изменения в используемых гаметах

в конечном итоге ведут к увеличению количества невынашиваний беременности и врожденным дефектам плода [7].

Е.В. Pasqualotto и соавт. предложили использовать уровень АФК в качестве прогностического фактора успеха ЭКО [17]. В исследовании, проведенном М.А. Baker и соавт., выявлена отрицательная связь между повышенным уровнем АФК в сперме и частотой оплодотворений, качеством эмбрионов и достижением клинических беременностей [18]. 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 [14].

Таким образом, в связи с наличием многих внутренних и внешних источников, которые могут способствовать развитию окислительного стресса во время ЭКО, важно учитывать все возможные стратегии и пути его преодоления до процедуры ВРТ для повышения ее эффективности.

### **Антиоксиданты. Влияние на исходы экстракорпорального оплодотворения**

Один из возможных способов снижения негативного влияния окислительного стресса во время процедуры ЭКО – это пероральный прием антиоксидантов для улучшения качества гамет до забора [19].

По данным Кокрановского обзора от 2014 г., антиоксиданты, по всей видимости, эффективны в лечении бесплодия у мужчин (n = 4179). Однако отчетность некоторых исследований была слишком непоследовательной для уверенных выводов и требовала дальнейшего рассмотрения. В этот обновленный обзор были включены 48 исследований, в которых сравнивали монокомпонентные и комбинированные антиоксиданты с приемом другого антиоксиданта или

плацебо, отсутствием лечения. Продолжительность исследований составляла от трех до 26 недель с дальнейшим наблюдением в пределах от трех недель до двух лет. У большинства мужчин, участвовавших в исследованиях, были выявлены низкая общая подвижность и концентрация сперматозоидов. Ожидаемый уровень живорождений в группах плацебо или без терапии составлял 5 из 100 по сравнению с 10–31 из 100 на фоне приема антиоксидантов. Результаты показали ожидаемую частоту клинической беременности для 6 из 100 субфертильных мужчин, которые не получали какие-либо антиоксиданты, по сравнению с 11–28 из 100 мужчин, принимавших антиоксиданты [20].

Е. Kessopoulou и соавт. и К. Tremellen и соавт. выявили достоверную связь приема антиоксидантов с частотой живорождений в парах, участвующих в программах ЭКО/ИКСИ [21, 22]. К одному из прямых показаний к ИКСИ относится иммунологическое бесплодие у мужчин. Как известно, наличие антиспермальных антител (АСАТ) у мужчины не поддается консервативной терапии [23]. Несмотря на то что в нескольких исследованиях доказано отсутствие корреляции уровня АСАТ и исходов ИКСИ [24, 25], в случае комбинированной патоспермии патогенез нарушений параметров эякулята при иммунологическом бесплодии связан с окислительным стрессом [26].

В российском многоцентровом открытом исследовании через три месяца от начала приема биологически активной добавки АндроДоз (сбалансированной комбинации девяти активных веществ, в том числе и антиоксидантов) статистически значимо снижалась вязкость эякулята, особенно у пациентов с выявленными АСАТ. На 80,1% уменьшилась агглютинация сперматозоидов у пациентов с АСАТ (p = 0,0001), повысилось общее количество активно подвижных



ных сперматозоидов (А + В), на 26,32% снизилось количество патологических форм сперматозоидов ( $p = 0,0001$ ) с нормализацией данного показателя у 100% пациентов с исходным критическим увеличением ( $> 96\%$  патологических форм) по окончании терапии. Кроме того, на фоне приема АндроДоза достоверно повысился уровень ингибина В. К моменту завершения курса 87,6% пациентов отметили хороший и выраженный эффект от проведенной терапии. По всей видимости, подобные изменения связаны с тем, что на фоне значимых концентраций АСАТ серьезно страдает подвижность сперматозоидов. АндроДоз, обладающий антиоксидантной активностью, способствует восстановлению подвижности, уменьшая вязкость семенной плазмы и агглютинацию сперматозоидов [27].

По данным другого российского открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности АндроДоза, применение комплекса в течение трех месяцев пациентами с идиопатической патоспермией приводило 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% [28].

В настоящее время во многих исследованиях по проблеме оптимизации методов ВРТ изучаются возможности нейтрализации последствий окислительного стресса при переносе эмбрионов, в том числе путем назначения антиоксидантной терапии мужчинам в период подготовки к процедуре. Перспективным в предотвращении окислительного повреждения и снижения его негативного влияния на сперматогенез признается одновременно применение жирных и водорастворимых антиоксидантов, что трудно выполнимо при использовании обычных технологий. Представленная на

российском рынке биологически активная добавка АндроДоза благодаря использованию технологии микрокапсулирования Acticlease совмещает жирные и водорастворимые антиоксидантные компоненты. В сочетании с особой полисахаридной матрицей эта нанотехнология обеспечивает водорастворимость и стабильность, оптимальную концентрацию компонентов состава АндроДоза, а также равномерное замедленное высвобождение активных веществ в организме.

Основные компоненты (субстанции) для АндроДоза производятся швейцарской компанией DSM Nutritional Products и отвечают самым высоким стандартам качества. Кроме того, некоторые компоненты АндроДоза проявляют синергизм, то есть в комбинации действуют намного сильнее и обуславливают выраженный эффект в гораздо более низких дозах, чем при применении этих биологически активных веществ по отдельности. Удачным сочетанием компонентов и использованием новейших современных технологий при производстве АндроДоза достигается восстановление концентрации требуемых для сперматогенеза и предотвращения окислительного стресса аминокислот, витаминов, микронутриентов.

Таким образом, стратегия подготовки мужчины к методам ВРТ должна быть максимально эффективной. Прежде всего необходимо повысить качество эякулята, воздействуя на различные звенья нарушений сперматогенеза, что особенно важно с учетом планируемого оплодотворения *in vitro*.

Далее рассмотрим наиболее активные и эффективные на сегодняшний день вещества для перорального приема и эндогенного влияния на повреждающие факторы параметров эякулята [27].

#### L-аргинин

L-аргинин – биологически активный изомер условно незаме-

нимой аминокислоты аргинина. Белки семенной жидкости до 80% состоят из L-аргинина, дефицит этой аминокислоты может приводить к нарушению сперматогенеза и бесплодию. L-аргинин благотворно влияет на здоровье предстательной железы, усиливает сперматогенез, участвует в упаковке ДНК сперматозоидов [29, 30]. Будучи предшественником оксида азота и других биологически важных соединений, участвующих в клеточном гомеостазе, L-аргинин регулирует клеточные окислительно-восстановительные реакции и эффективен в борьбе с окислительным стрессом [31, 32].

#### L-карнитин

L-карнитин играет роль в подвижности сперматозоидов [33], повышает клеточную энергию в митохондриях, защищает мембраны сперматозоидов и ДНК от индуцированного АФК апоптоза [34]. L-карнитин естественным образом присутствует в придатке яичка и семенной плазме, обуславливая поддержку подвижности сперматозоидов и их созревания.

У пациентов с астенозооспермией прием L-карнитина в качестве ежедневной пероральной добавки способствовал значительному увеличению общего количества сперматозоидов и их подвижности [35].

Выявлено положительное влияние на исходы ЭКО перорального приема добавок с L-карнитином у мужчин с лейкоцитоспермией, что требует дальнейшего изучения [10].

У пациентов после двухнедельного приема L-карнитина перед процедурой ИКСИ по сравнению с контрольной группой наблюдалось значительное увеличение подвижности сперматозоидов А + В ( $13,5 \pm 10,7$  против  $9,6 \pm 7,2\%$ ,  $p < 0,05$ ) и процента получения эмбрионов ( $77,50$  против  $69,04\%$ ,  $p < 0,05$ ) соответственно [36].

G. Cavallini и соавт. отметили уменьшение частоты анеуплоидий и улучшение морфоло-

урология



На фоне приема в течение трех месяцев комплекса Андродоз у пациентов с идиопатической патоспермией увеличился объем эякулята на 45,7%, концентрация сперматозоидов на 18,5%, общая их подвижность на 33,7%, активная подвижность на 38,4% и количество морфологически нормальных форм на 50%

гии сперматозоидов у 22 мужчин с выраженным идиопатическим бесплодием (олигоастенотератозооспермией) из 33 оцененных бесплодных пар. В этом исследовании количество биохимических беременностей, клинических беременностей и родов было значительно выше в группе L-карнитина [37].

#### L-карнозин

L-карнозин – природный компонент тканей человека, мощный водорастворимый антиоксидант. При этом L-карнозин также усиливает эффект жирорастворимых антиоксидантов, таких как альфа-токоферол [38]. Карнозин предотвращает накопление окисленных продуктов – результатов перекисного окисления липидов биологических мембран. Это особенно важно, поскольку карнозин является водорастворимым веществом и не акцептируется теми мембранными структурами, которые подвержены процессу перекисления.

В ряде работ была продемонстрирована способность карнозина взаимодействовать с продуктами перекисного окисления липидов, что препятствовало распространению окислительного повреждения.

В нескольких независимых исследованиях было показано эффективное подавление накопления продуктов перекисного окисления липидов в присутствии карнозина, что снижало уровень окислительного повреждения макромолекул, сохраняло их структуру и функции [39–41].

#### Коэнзим Q<sub>10</sub>

К важнейшим элементам синтеза биохимических носителей энергии относится коэнзим Q<sub>10</sub> (убихинон). Основная часть убихинона сосредоточена в митохондриях в средней части сперматозоида. Коэнзим Q<sub>10</sub> – это мощный антиоксидант, способный восстанавливать активность других антиоксидантов, в частности альфа-токоферола (витамина E), обладает синергизмом с L-карнитином [13, 42–43]. Коэнзим Q<sub>10</sub> влияет на экспрессию генов, участвующих в передаче сигналов клеток человека, процессах метаболизма и внутриклеточного транспорта. Ингибирует перекисное окисление липидов клеточных мембран, обеспечивая сохранность ДНК [13, 42].

A. Lewin и соавт. отобрали 17 мужчин с выраженной астенозооспермией и предшествующей неудачей в оплодотворении в программе ИКСИ. После применения коэнзима Q<sub>10</sub> были получены крайне обнадеживающие результаты: частота оплодотворения увеличилась с 10,3 ± 10,5% в предыдущих циклах до 26,3 ± 22,8% (p < 0,05) [44].

#### Глицирризиновая кислота

Корни и корневища солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*) содержат глицирризиновую кислоту, а также флавоноиды, в совокупности оказывающие противовирусное, противогрибковое, противовоспалительное, противоаллергическое, иммуномодулирующее, тонизирующее действие [45].

Глицирризиновая кислота подавляет активность компонента свертывающей системы – тромбина, в том числе присутствующего в сперме и участвующего в процессе сгущения спермы, обладает муколитическим свойством [46].

Благодаря мощному антиоксидантному эффекту солодка способствует снижению фрагментации ДНК клеток [47].

Солодка и ее экстракт снижают уровни провоспалительных цитокинов, таким образом оказы-

вая противовоспалительный эффект при острой и хронических воспалительных реакциях [48].

#### Цинк

Пюрадекс (Puramex) ZN (лактат цинка) – это молочнокислая форма цинка, наиболее легко усваиваемая в пищеварительном тракте. Цинк необходим для клеточного дыхания, утилизации кислорода, воспроизведения генетического материала (ДНК и РНК), поддержания целостности клеточных стенок и обезвреживания свободных радикалов. Цинк активирует глутатионпероксидазу, без которой невозможны нормальное созревание и подвижность сперматозоидов, а также участвует в регуляции активности других ферментов семенной плазмы, способствует регуляции процессов коагуляции и разжижения эякулята [49, 50].

В организме человека цинк концентрируется во всех органах и тканях, в том числе яичках, придатках яичек, предстательной железе, в достаточно большом количестве содержится в сперме. Дефицит цинка может приводить к серьезному повреждению яичек: атрофии канальцев и торможению дифференцировки сперматид [51]. Цинк – один из наиболее важных микроэлементов, обеспечивающих нормальное функционирование мужской репродуктивной системы, поскольку он запускает и поддерживает процессы производства мужского полового гормона тестостерона и активизирует сперматогенез [52].

Витамины А и Е признаны синергистами цинка, они взаимно биохимически усиливают метаболизм и терапевтический эффект [52, 53].

#### Витамин Е

К значимым элементам антиоксидантной системы относится также витамин Е (токоферол). Он предотвращает повреждение клеточных стенок, нейтрализует пероксид водорода и другие АФК. Токоферол необходим для роста новых клеток, нормального функционирования иммунной системы. Доказано,



что прием витамина Е снижает коэффициент окислительного стресса в ткани яичек, повышает подвижность сперматозоидов и положительно влияет на их способность проникать в яйцеклетку [54]. Витамин Е проявляет синергизм с ретинолом и селеном [55, 56]. В нескольких экспериментах по изучению эффектов этого витамина установлено повышение подвижности, функционирования сперматозоидов *in vitro* и частоты оплодотворения при ЭКО по сравнению с плацебо [57–59].

#### Витамин А

Витамин А (ретинол) – значимое звено антиоксидантной системы, защищающее клеточные мембраны от последствий окислительного стресса. Ретинол влияет на синтез белков, поддерживает репродуктивную функцию, участвует в дифференцировке половых клеток. Наличие витамина А в семенной жидкости необходимо для нормального сперматогенеза и поддержания подвижности сперматозоидов. Кроме того, он улучшает усвоение цинка и усиливает его антиоксидантное действие [45, 60].

#### Селен

Селен важен для метаболизма тестостерона и является составной частью митохондриальной капсулы сперматозоида. Назначение селена мужчинам с бесплодием приводило к статистически значимому повышению подвижности сперматозоидов [61]. Селен также защищает от окислительного повреждения ДНК в клетках спермы человека. Имеет выраженный синергетический эффект с витаминами А и Е, уменьшает их распад, снижая при этом потребность организма в данных витаминах. Применение селена в органической форме (Витасил-Se (селен)-С) наиболее физиологично, обеспечивает постепенное, независимое от содержания витаминов всасывание в кишечнике, а также поддерживает равномерную концентрацию данного микроэлемента в плазме крови в течение длительного времени (создается депо селена в организме) [62]. В эксперименте на животных алиментарный дефицит селена снижал частоту оплодотворения при ЭКО на 67% по сравнению с контрольной группой. Авторы

пришли к выводу о том, что дефицит этого микроэлемента индуцирует окислительный стресс и способствует дальнейшей конденсации хроматина [63].

#### Заключение

Следствием повышенного уровня АФК становится окислительное повреждение гамет и эмбрионов. АФК присутствуют не только в организме, но и во внешней среде при заборе половых клеток и оплодотворении *in vitro*, что ухудшает исходы ЭКО/ИКСИ.

Прием бесплодными мужчинами комплексов, содержащих антиоксиданты, таких как АндроДоз, позволяет подавить окислительный стресс и повысить фертильность мужчин. В результате значительно улучшается качество сперматозоидов, а следовательно и эмбрионов, повышается частота достижения клинических беременностей и живорождений в программах ВРТ.

Необходимы дальнейшие исследования для подбора оптимальной антиоксидантной стратегии, улучшающей исходы методов ВРТ, и оценки ее эффективности. 🌐

#### Литература

1. Sharlip I.D., Jarow J.P., Belker A.M. et al. Best practice policies for male infertility // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77. № 4. P. 873–882.
2. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective // *Hum. Reprod. Update.* 2008. Vol. 14. № 3. P. 243–258.
3. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.08.2012 № 107н // *Российская газета.* 2013. 11 апреля.
4. Boyle K.E., Thomas A.J., Marmar J.L. et al. The cost effectiveness of cryopreservation of sperm harvested intraoperatively during vasectomy reversal // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 78. Suppl. 1. P. S260.
5. 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. 9–65.
6. Aktan G., Dogru-Abbasoglu S., Kucukgergin C. et al. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk? // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99. № 5. P. 1211–1215.
7. Aitken R.J., Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome // *Reproduction.* 2001. Vol. 122. № 4. P. 497–506.
8. Cocuzza M., Sikka S.C., Athayde K.S., Agarwal A. Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence based analysis // *Int. Braz. J. Urol.* 2007. Vol. 33. № 5. P. 603–621.
9. Lenzi A., Gandini L., Picardo M. et al. Lipoperoxidation damage of spermatozoa polyunsaturated fatty acids (PUFA): scavenger mechanisms and possible scavenger therapies // *Front. Biosci.* 2000. Vol. 5. P. E1–E15.
10. 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.
11. Agarwal A., Virk G., Ong C., du Plessis S.S. Effect of oxidative stress on male reproduction // *World J. Men's Health.* 2014. Vol. 32. № 1. P. 1–17.
12. Gupta S., Malhotra N., Sharma D., Chandra A., Ashok A. Oxidative stress and its role in female infertility and assisted reproduction: clinical implications // *Int. J. Fertil. Steril.* 2009. Vol. 2. № 4. P. 147–164.
13. 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.
14. *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.
  15. *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.
  16. *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.
  17. *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.
  18. *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. P. 67.
  19. *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.
  20. *Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Brown J. et al.* Antioxidants for male subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 12. CD007411.
  21. *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.
  22. *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.
  23. *Check M.L., Check J.H., Katsoff D., Summers-Chase D.* ICSI as an effective therapy for male factor with antisperm antibodies // *Arch. Androl.* 2000. Vol. 45. № 3. P. 125–130.
  24. *Zini A., Fahmy N., Belzile E. et al.* Antisperm antibodies are not associated with pregnancy rates after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. № 6. P. 1288–1295.
  25. *Esteves S.C., Schneider D.T., Verza S.Jr.* Influence of antisperm antibodies in the semen on intracytoplasmic sperm injection outcome // *Int. Braz. J. Urol.* 2007. Vol. 33. № 6. P. 795–802.
  26. *Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Ushakova I.V. et al.* Functional deficit of sperm and fertility impairment in men with antisperm antibodies // *J. Reprod. Immunol.* 2015. Vol. 112. P. 95–101.
  27. *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. 32–43.
  28. *Дендеберов Е.С., Виноградов И.В.* Опыт применения биокомплекса АндроДоз для фертилизации больных с идиопатической патоспермией // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. Вып. 41. Урология и нефрология. № 4. С. 24–26.
  29. *DeRouchey J.E., Rau D.C.* Role of amino acid insertions on intermolecular forces between arginine peptide condensed DNA helices: implications for protamine-DNA packaging in sperm // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286. № 49. P. 41985–41992.
  30. *Morgante G., Scolaro V., Tosti C. et al.* Treatment with carnitine, acetyl carnitine, L-arginine and ginseng improves sperm motility and sexual health in men with asthenopermia // *Minerva Urol. Nefrol.* 2010. Vol. 62. № 3. P. 213–218.
  31. *Böger R.H., Bode-Böger S.M.* The clinical pharmacology of L-arginine // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001. Vol. 41. P. 79–99.
  32. *Suliburska J., Bogdanski P., Krejpcio Z. et al.* The effects of L-arginine, alone and combined with vitamin C, on mineral status in relation to its antidiabetic, anti-inflammatory, and antioxidant properties in male rats on a high-fat diet // *Biol. Trace Elem. Res.* 2014. Vol. 157. № 1. P. 67–74.
  33. *Abd-Allah A.R., Helal G.K., Al-Yahya A.A. et al.* Pro-inflammatory and oxidative stress pathways which compromise sperm motility and survival may be altered by L-carnitine // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2009. Vol. 2. № 2. P. 73–81.
  34. *Agarwal A., Nallella K.P., Allamaneni S.S., Said T.M.* Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature // *Reprod. Biomed. Online*. 2004. Vol. 8. № 6. P. 616–627.
  35. *Costa M., Canale D., Filicori M. et al.* L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study // *Andrologia*. 1994. Vol. 26. № 3. P. 155–159.
  36. *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.
  37. *Cavallini G., Magli M.C., Crippa A. et al.* Reduction in sperm aneuploidy levels in severe oligoasthenoteratospermic patients after medical therapy: a preliminary report // *Asian J. Androl.* 2012. Vol. 14. № 4. P. 591–598.
  38. *Павлов А.Р., Ревина А.А., Дупин А.М. и др.* Взаимодействие карнозина с супероксидными радикалами в водных растворах // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1990. Т. 110. № 10. С. 391–393.
  39. *Kohen R., Yamamoto Y., Cundy K.C., Ames B.N.* Antioxidant activity of carnosine, homocarnosine, and anserine present in muscle and brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1988. Vol. 85. № 9. P. 3175–3179.
  40. *Klebanov G.I., Teselkin Yu.O., Babenkova I.V. et al.* Evidence for a direct interaction of superoxide anion radical with carnosine // *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1997. Vol. 43. № 1. P. 99–106.
  41. *Zhou S., Decker E.A.* Ability of carnosine and other skeletal muscle components to quench unsaturated aldehydic lipid oxidation products // *J. Agric. Food Chem.* 1999. Vol. 47. № 1. P. 51–55.

Чтобы посадить дерево  
и вырастить сына,  
необходимо

STADA  
C I S

ЗДОРОВОЕ  
СЕМЬЯ



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





42. *Safarinejad M.R., Safarinejad S., Shafiei N., Safarinejad S.* Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study // *J. Urol.* 2012. Vol. 188. № 2. P. 526–531.
43. *Littarru G.P., Tiano L.* Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments // *Mol. Biotechnol.* 2007. Vol. 37. № 1. P. 31–37.
44. *Lewin A., Lavon H.* The effect of coenzyme Q10 on sperm motility and function // *Mol. Aspects Med.* 1997. Vol. 18. Suppl. P. S213–219.
45. *Ceremelli C., Portolani M., Cotombari B. et al.* Activity of glycyrrhizin and its diastereoisomers against two new human herpes virus: HHV-6 and HHV-7 // *Phytother. Res.* 1996. Vol. 10. P. 527–528.
46. *Shiratori K., Watanabe S.I., Takeuchi T. et al.* Effect of licorice extract (Fm100) on release of secretin and exocrine pancreatic secretion in humans // *Pancreas.* 1986. Vol. 1. № 6. P. 483–487.
47. *Dirican E., Turkez H.* In vitro studies on protective effect of Glycyrrhiza glabra root extracts against cadmium-induced genotoxic and oxidative damage in human lymphocytes // *Cytotechnology.* 2014. Vol. 66. № 1. P. 9–16.
48. *Kim K.R., Jeong C.K., Park K.K. et al.* Anti-inflammatory effects of licorice and roasted licorice extracts on TPA-induced acute inflammation and collagen-induced arthritis in mice // *J. Biomed. Biotechnol.* 2010. Vol. 2010. ID 709378.
49. *Prasad A.S.* Zinc deficiency // *BMJ.* 2008. Vol. 326. № 7386. P. 409–410.
50. *Merker H.J., Günther T.* Testis damage induced by zinc deficiency in rat // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 1997. Vol. 11. № 1. P. 19–22.
51. *Miura T., Yamauchi K., Takahashi H., Nagahama Y.* Hormonal induction of all stages of spermatogenesis in vitro in the male Japanese eel (*Anguilla japonica*) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991. Vol. 88. № 13. P. 5774–5778.
52. *Bunk M.J., Dnistrian A.M., Schwartz M.K., Rivlin R.S.* Dietary Zn deficiency decreases plasma concentrations of vitamin E // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1989. Vol. 190. № 4. P. 379–384.
53. *Smith J.C.* The vitamin A-zinc connection: a review // *Ann. NY Acad. Sci.* 1980. Vol. 355. P. 62–75.
54. *Momeni H.R., Eskandari N.* Effect of vitamin E on sperm parameters and DNA integrity in sodium arsenite-treated rats // *Iran. J. Reprod. Med.* 2012. Vol. 10. № 3. P. 249–256.
55. *Zu K., Ip C.* Synergy between selenium and vitamin E in apoptosis induction is associated with activation of distinctive initiator caspases in human prostate cancer cells // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. № 20. P. 6988–6995.
56. *Bieri J.G.* Effect of excessive vitamins C and E on vitamin A status // *Am. J. Clin. Nutr.* 1973. Vol. 26. № 4. P. 382–383.
57. *Suleiman S.A., Ali M.E., Zaki Z.M. et al.* Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E // *J. Androl.* Vol. 17. № 5. P. 530–537.
58. *Geva E., Bartoov B., Zabludovsky N.* The effect of antioxidant treatment on human spermatozoa and fertilization rate in an in vitro fertilization program // *Fertil. Steril.* 1996. Vol. 66. № 3. P. 430–434.
59. *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.
60. *Hogarth C.A., Griswold M.D.* The key role of vitamin A in spermatogenesis // *J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 120. № 4. P. 956–962.
61. *MacPherson A., Scott R., Yates R.* The effect of selenium supplementation in subfertile males // *Proceedings of the Eighth International Symposium on Trace Elements in Man and Animals 1993.* Jena (Germany): Verlag Media Turistik, 1993. P. 566–569.
62. *Klein E.A.* Selenium: epidemiology and basic science // *J. Urol.* 2004. Vol. 171. № 2. Pt. 2. P. S50–S53.
63. *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.

### Antioxidant Therapy during Preparing Men for Applying of Assisted Reproductive Technologies

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

*Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin of the National Medical Research Radiology Center*

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

*A natural conception implies that an oocyte may be fertilized only by a spermatozoid bearing normal genetic material. Methods of assisted reproductive technologies (ART) allow to use anomalous spermatozoa for fertility. However, integrity of gametes represents one of the main factors of success for in vitro fertilisation as well as normal development of embryo, fetus and child. While applying methods of ART, a risk of impacting on spermatozoa by reactive oxygen species and oxidative stress is by far higher than in natural setting. In laboratory, it is quite hard to reproduce a balance of natural antioxidants for preserving integrity of gametes. In connection with this, it is quite important to prepare a man for applying methods of ART for successful fertilization and occurring pregnancy by endogenously saturating seminal plasma with trace elements, antioxidants and energy substrates. According to the global literature, administration of antioxidant supplements to infertile men may increase incidence of occurring pregnancy and live birth in couples enrolled to ART program.*

**Key words:** infertile marriages, male infertility, oxidative stress, antioxidants, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization