

DOI: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-59-66>

Место антиоксидантов в терапии мужского бесплодия

Б.Р. Гвасалия^{1, 2}, А.В. Исаева¹, М.У. Бабаев¹¹Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;²кафедра урологии Московского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11**Контакты:** Бадри Роинович Гвасалия bgvasalia@gmail.com

Проблема бесплодия затрагивает от 10 до 15 % пар во всем мире. На долю мужского фактора приходится до половины всех случаев бесплодия, при этом от 25 до 87 % случаев мужского бесплодия, как предполагают, обусловлены влиянием оксидативного стресса. Избыточная концентрация активных форм кислорода приводит к повреждению мембран сперматозоидов и нарушению целостности их ДНК, что отражается не только на вероятности наступления беременности естественным путем, но и на результатах применения вспомогательных репродуктивных технологий и риске невынашивания беременности. В данной работе представлен обзор экзогенных и эндогенных факторов антиоксидантной защиты, а также данные об их влиянии на параметры спермы и репродуктивное здоровье мужчин в целом.

Ключевые слова: мужское бесплодие, идиопатическое бесплодие, оксидативный стресс, антиоксидантная терапия, фрагментация ДНК, L-карнитин, омега-3, докозагексаеновая кислота, эйкозапентаеновая кислота

Для цитирования: Гвасалия Б.Р., Исаева А.В., Бабаев М.У. Место антиоксидантов в терапии мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(4):59–66. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-59-66>

The place of antioxidants in male infertility therapy

B.R. Gvasalia^{1, 2}, A.V. Isaeva¹, M.U. Babaev¹¹Department of Urology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;²Department of Urology of the Moscow Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia**Contacts:** Badri Roinovich Gvasalia bgvasalia@gmail.com

Infertility affects 10 to 15 % of couples worldwide. Male factor accounts for up to half of infertility cases, with 25 to 87 % of male infertility cases thought to be caused by oxidative stress. Excessive concentrations of reactive oxygen species lead to damage to sperm membranes and disruption of the integrity of their DNA, which affects not only the likelihood of pregnancy naturally, but also the results of using assisted reproductive technologies and the risk of miscarriage. This paper provides an overview of exogenous and endogenous antioxidant protection factors, as well as their impact on sperm parameters and male reproductive health in general.

Keywords: male infertility, idiopathic infertility, oxidative stress, antioxidant therapy, DNA fragmentation, L-carnitine, omega-3, docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid

For citation: Gvasalia B.R., Isaeva A.V., Babaev M.U. The place of antioxidants in male infertility therapy. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(4):59–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-59-66>

Введение

Бесплодие определяют как неспособность пары достичь беременности в течение 1 года при регулярной половой жизни без использования методов контрацепции [1]. Неспособность зачать ребенка затрагивает от 10 до 15 % пар во всем мире. На долю мужского фактора приходится до половины всех случаев бесплодия, причем считается, что от 25 до 87 % случаев мужского бесплодия связаны с влиянием оксидативного стресса (ОС) [2].

В последние 50 лет наблюдается тенденция к увеличению количества бесплодных пар и мужчин с нарушением фертильности. Так, например, отмечено снижение средней концентрации сперматозоидов на 0,70 млн/мл в год в период с 1981 по 2013 г. [3].

Причиной мужского бесплодия могут быть генетические и инфекционные аспекты, варикозное расширение вен мошонки, гормональные и иммунологические нарушения, врожденные или приобретенные аномалии мочеполовой системы, злокачественные новообразования, ятрогенные факторы. Примерно в 30–40 % случаев причину нарушения параметров спермы обнаружить не удается. Такое явление называют идиопатическим мужским бесплодием [1].

Одним из механизмов, предположительно вызывающих идиопатическое бесплодие, является воздействие активных форм кислорода (АФК). Повышенная концентрация АФК в сочетании с ослаблением антиоксидантной защиты приводит к ОС [4].

Активные формы кислорода являются естественными продуктами превращения кислорода в рамках метаболических процессов [4]. Определенный уровень генерации АФК необходим для созревания сперматозоидов, акросомальной реакции, капацитации, гиперактивации и проникновения их в яйцеклетку [5]. Кроме того, АФК могут выполнять функцию молекул-мессенджеров, модулируя никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН)-оксидазу и работу цепи переноса электронов в митохондриях. В сперматозоидах метаболизм супероксид-аниона регулируется НАДФН-оксидоредуктазой совместно с ксантиноксидазой клеток и семенной плазмы [5]. Считается, что незрелые сперматозоиды с остатками цитоплазмы генерируют больше АФК по сравнению с морфологически нормальными сперматозоидами [5]. Лейкоциты спермы — еще один источник АФК, продуцирующий их в 100 раз больше, чем сперматозоиды в физиологических условиях [6]. Наряду с повышением температуры мошонки, возможно, ОС и АФК-индуцированное повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) служат основными патогенетическими факторами бесплодия при варикоцеле [4]. Наличие микробного возбудителя независимо от присутствия лейкоцитов также способствует накоплению АФК [7]. Инфекционно-воспалительные заболевания репродуктивных органов, а также системные острые респираторные вирусные заболевания сопровождаются развитием ОС [8].

Внешними факторами развития ОС являются ожирение, курение, употребление алкоголя, ионизирующее излучение, тяжелые металлы, а также факторы окружающей среды, включая пестициды и загрязнение [8, 9].

Повреждение ДНК сперматозоидов не только снижает вероятность естественного зачатия, но и влияет на успех вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и может способствовать более высокому риску выкидыша и возникновения заболеваний у потомства [8–10].

В 2022 г. группа исследователей рассмотрела связь уровня ОС в сперме с результатами протоколов интрацитоплазматических инъекций сперматозоида (ИКСИ) и основными параметрами эякулята, включая ДНК-фрагментацию. В исследование были включены 144 супружеские пары, проходившие процедуру экстракорпорального оплодотворения методом ИКСИ. Согласно полученным данным, повышенный уровень ОС в эякуляте ассоциируется с неудачными результатами процедур ВРТ и требует предварительной подготовки мужчины [11].

В другом исследовании оценивалось влияние повышенной (более 15 %) фрагментации ДНК сперматозоидов на результаты ИКСИ на материале более чем 1900 протоколов с донорскими ооцитами. Было установлено, что показатели живорождения (как вероятность живорождения после переноса эмбриона, так и кумулятивная вероятность живорождения) не зависят от уровня ДНК-фрагментации. Данное исследование подтвердило гипотезу о том, что яйцеклетки молодых здоровых женщин способны к «ремонту» поврежденных цепочек ДНК сперматозоидов [12].

Цель работы — провести анализ и актуализировать данные об эффективности применения антиоксидантной терапии в лечении мужского бесплодия.

Материалы и методы

Поиск публикаций осуществляли в базах данных Центральной научной медицинской библиотеки Российской Федерации и Национальной медицинской библиотеки США по ключевым словам: мужское бесплодие, идиопатическое бесплодие, оксидативный стресс, антиоксидантная терапия, фрагментация ДНК, витамин А, витамин Е, витамин С, витамин D, цинк, селен, фолиевая кислота, глутатион, N-ацетил-L-цистеин, коэнзим Q₁₀, инозитол, ликопин, L-карнитин, L-аргинин, омега-3, докозагексаеновая кислота. Учитывали только оригинальные публикации и метаанализы. Было отобрано 55 публикаций и проведен их описательный анализ.

Результаты

Антиоксиданты — биологические или химические соединения, которые нейтрализуют действие свободных

радикалов и останавливают цепную реакцию, ведущую к нарастанию ОС в тканях организма [13].

В естественных условиях разнообразным внутренним и внешним факторам ОС противостоит защитная антиоксидантная система, включающая эндогенные и экзогенные факторы.

К эндогенным факторам относят находящиеся в клетках ферменты: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы. Они встречаются как в сперматозоиде, так и в семенной плазме и, вероятно, продуцируются предстательной железой.

К экзогенным факторам относят поступающие с пищей неферментные факторы и низкомолекулярные соединения (витамины А, Е, С, D, глутатион, N-ацетил-L-цистеин, коэнзим Q₁₀, L-карнитин, фолиевая кислота, L-аргинин, омега-3 и др.), а также микронутриенты (селен (Se), цинк (Zn)). Нарушение синтеза или дефицит любого из вышеперечисленных антиоксидантов может вызвать снижение общей антиоксидантной активности [14].

Супероксиддисмутаза катализирует разрушение супероксид-аниона, а ее активный центр содержит медь (Cu) и цинк [15]. Активность супероксиддисмутазы в сперме положительно коррелирует с концентрацией и подвижностью сперматозоидов [16].

Каталаза способствует разложению перекиси водорода на воду и молекулярный кислород [6]. Уровень каталазы положительно коррелирует с прогрессивной подвижностью сперматозоидов у условно здоровых мужчин [16].

Глутатионпероксидаза отвечает за каталитическую редукцию перекиси водорода и органических пероксидов, включая перекиси фосфолипидов [17]. Этот фермент в сперматозоидах локализуется преимущественно в матриксе митохондрий. Особая его изоформа защищает ДНК от окислительного повреждения, в том числе при конденсации хроматина [18]. Зафиксировано снижение активности ГТП в сперме при тяжелой астенозооспермии, олигозооспермии и тератозооспермии [19].

Функция неферментных антиоксидантов сводится к способности связывать свободные радикалы [20]. Именно неферментные системы являются наиболее подходящей мишенью для эмпирической терапии мужского бесплодия [4].

β-каротин – жирорастворимое органическое соединение, которое является предшественником витамина А [14]. Каротиноиды – природные антиоксиданты, которые защищают целостность клеточных мембран, регулируют пролиферацию эпителиальных клеток и участвуют в регуляции сперматогенеза. Дефицит каротиноидов в рационе может привести к снижению подвижности сперматозоидов [21]. От ретиноевой кислоты, которая является функционально активным метаболитом витамина А, зависит процесс дифференциации сперматогоний [22]. Витамин А

стимулирует дифференцировку клеток Лейдига, поэтому от его поступления в организм может зависеть уровень стероидных половых гормонов [23]. Имеются данные, указывающие на связь между биохимической активностью ретиноевой кислоты и целостностью гематотестикулярного барьера [24]. Однако витамин А тератогенен в высоких дозах, поэтому его редко добавляют в отпускаемые без рецепта препараты [25].

Витамин С (аскорбиновая кислота) является водорастворимым соединением, концентрация которого в семенной плазме в 10 раз выше, чем в сыворотке крови [26]. Аскорбиновая кислота способна нейтрализовать гидроксильные радикалы, а также радикалы супероксида и перекиси водорода, тем самым обеспечивая защиту от эндогенного окислительного повреждения [26].

В одном из исследований измеряли уровень аскорбиновой кислоты в семенной плазме фертильных и бесплодных мужчин. Фертильные субъекты продемонстрировали значительно более высокие уровни аскорбиновой кислоты в семенной жидкости, чем группы бесплодных мужчин ($p < 0,01$). Уровень аскорбиновой кислоты в семенной жидкости у фертильных и бесплодных мужчин коррелировал с процентом сперматозоидов с нормальной морфологией ($p < 0,01$) [26].

Уровень аскорбиновой кислоты в семенной плазме положительно коррелирует с процентом морфологически нормальных сперматозоидов и отрицательно – с индексом фрагментации ДНК [27].

Другие данные показывают, что при концентрации ниже 1000 ммоль/л витамин С является антиоксидантом, но при более высоких значениях действует как прооксидант [28].

Витамин Е (α-токоферол) представляет собой жирорастворимое соединение, находящееся главным образом в клеточных мембранах. Это антиоксидант, способный инактивировать свободные гидроксильные радикалы и супероксидные анионы [21]. Кроме того, витамин Е играет важную роль в обеспечении реакций между элементами антиоксидантной системы.

Аналоги витамина Е, особенно токоферол сукцинат, могут оказывать неблагоприятное воздействие на межклеточную коммуникацию, что может объяснить их неоднозначное влияние на сперматогенез [25].

Цинк является важным микроэлементом, участвующим в метаболизме ДНК и рибонуклеиновой кислоты, экспрессии генов и регуляции апоптоза [29]. В одном исследовании было показано, что дефицит цинка индуцирует апоптоз клеток Лейдига, снижение уровня тестостерона и нарушение сперматогенеза [30]. Этот микроэлемент интегрируется в структуры хвоста сперматозоида во время сперматогенеза [31].

Метаанализ 20 исследований, включивший более 3000 пациентов, показал, что содержание цинка в семенной плазме у бесплодных мужчин оказалось

достоверно меньшим, чем у фертильных, а добавки цинка значительно увеличивали объем эякулята, подвижность сперматозоидов и процент нормальной морфологии сперматозоидов [32].

Селен. Дефицит селена приводит к атрофии эпителия семенных канальцев, нарушениям сперматогенеза и созревания сперматозоидов, уменьшению объема яичек, снижению подвижности и ухудшению морфологии сперматозоидов [33]. Механизм, посредством которого селен снижает выраженность ОС и улучшает показатели спермограммы, достоверно неизвестен. Также селенсодержащие ферменты участвуют в синтезе тестостерона [34].

Отмечено, что семенная плазма бесплодных мужчин независимо от характера изменений в спермограмме содержит меньшее количество микроэлементов, в том числе и селена [35].

В одном из исследований было показано, что прием селена (50 мкг/день в течение 3 мес) значительно увеличивает количество сперматозоидов, их подвижность, а также объем эякулята, улучшает жизнеспособность и показатели морфологии сперматозоидов у бесплодных мужчин [35].

L-карнитин ингибирует перекисное окисление липидов, защищая тем самым митохондрии от токсичных продуктов метаболизма [21]. Благодаря возможности транспортировки жирных кислот в митохондрии L-карнитин влияет на энергетический обмен и подвижность сперматозоидов [21]. L-карнитин выделяется эпителиальными клетками в просвет семенных канальцев и канальцев придатка. Его концентрация в эпидидимальной плазме примерно в 2000 раз выше, чем в сыворотке крови [20].

В слепом рандомизированном контролируемом исследовании 73 пациента принимали L-карнитин (перорально по 15 г 2 раза в день) в течение 3 мес. Результаты исследования показали, что L-карнитин значительно улучшает подвижность, морфологию и концентрацию сперматозоидов, одновременно повышая уровни тестостерона и лютеинизирующего гормона [36].

Коэнзим Q₁₀ – жирорастворимый антиоксидант, предотвращающий перекисное окисление липидов. В физиологических условиях он регулирует цепь переноса электронов в митохондриях [37]. Этот антиоксидант оказывает протективное действие в отношении влияния АФК и повреждения ДНК сперматозоидов [38]. Имеются данные, что коэнзим Q₁₀ может восстанавливать антиокислительные свойства других антиоксидантов, таких как витамины E и C [38].

По данным ряда источников, на фоне приема коэнзима Q₁₀ не только улучшаются спермиологические параметры, но и повышается активность каталазы и СОД, кроме того, считается, что уровни коэнзима Q₁₀ в семенной плазме имеют линейную корреляцию с количеством сперматозоидов и их подвижностью [39, 40].

N-ацетил-L-цистеин представляет собой аминокислоту, которая проявляет антиоксидантные свойства после превращения в организме в цистеин, являющийся предшественником глутатиона. Он также способен напрямую снижать ОС за счет удаления свободных радикалов [41]. Роль ацетилцистеина в терапии мужского бесплодия неоднозначна, но он может применяться с целью снижения вязкости спермы при вискозипатии и связывания АФК [41].

Глутатион является неотъемлемой частью фермента глутатионпероксидазы. Естественный антиоксидант глутатионпероксидаза обеспечивает основную эндогенную антиоксидантную защиту от перекисного окисления липидов в яичках и их придатке. Благодаря ин-активации пероксидов липидов и перекиси водорода этот фермент обеспечивает защиту для липидных компонентов, сохраняя жизнеспособность и подвижность сперматозоидов [42]. Снижение содержания глутатиона в семенной плазме приводит к снижению подвижности сперматозоидов [42].

Фолиевая кислота (витамин B₉) играет важную роль в синтезе нуклеиновых кислот и метаболизме аминокислот. Она обладает сродством к свободным радикалам, что и послужило основанием к ее использованию в качестве потенциального антиоксиданта для лечения мужского бесплодия [26, 43]. Однако ее эффективность в лечении бесплодия неоднозначна. По результатам многоцентрового рандомизированного исследования с участием более 2000 мужчин, в котором сравнили данные 2 групп пациентов (принимавших 5 мг фолиевой кислоты + 30 мг цинка и получавших плацебо), было показано, что в группе мужчин, которые получали лечение, не повысилась частота живорождения, не изменились базовые параметры спермограммы, однако значимо повысилась фрагментация ДНК сперматозоидов и наблюдались побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта [43].

L-аргинин. Аминокислота L-аргинин считается одним из положительных регуляторов мужской репродуктивной функции, преимущественно за счет участия в NO-зависимых биологических механизмах [44]. Физиологическая концентрация NO, создаваемая тестикулярными макрофагами, стимулирует стероидогенез в клетках Лейдига. Однако в присутствии АФК NO может превращаться в пероксинитрит и другие сильные цитотоксические метаболиты, которые приводят к дисрегуляции синтеза тестостерона, участвующего в процессе сперматогенеза [45].

Докозагексаеновая кислота. Полиненасыщенные жирные кислоты – один из перспективных компонентов антиоксидантной терапии. Они выполняют множество функций в клетках, входят в состав фосфолипидных мембран [46]. Наиболее распространенной полиненасыщенной жирной кислотой, входящей в состав мембран сперматозоидов, является



докозагексаеновая кислота (ДГК) [46, 47]. По данным ряда источников, прием ДГК приводит к улучшению стандартных параметров спермограммы и снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов [46]. От содержания ДГК в сперматозоидах во многом зависят такие свойства, как текучесть, гибкость и пластичность мембран, которые необходимы для успешного выполнения сперматозоидами их биологической функции [47].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 117 пациентов с мужским бесплодием, ассоциированным с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов, оценили влияние ДГК на качество спермы. Пациенты основной группы в течение 3 мес получали по 1470 мг ДГК в сутки. Авторы сделали вывод, что ДГК способствует повышению подвижности, жизнеспособности сперматозоидов, снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов и увеличению их криотолерантности вне зависимости от наличия воспалительного процесса в добавочных половых железах [47].

Обсуждение

В Кокрейновском обзоре рекомендуется с осторожностью интерпретировать имеющиеся на сегодняшний день публикации и выводы об антиоксидантной терапии. В эту работу были включены 90 исследований с общим числом участников 10 303 мужчины. Выявлено, что антиоксиданты могут улучшить частоту наступления клинической беременности и живорождений, но доказательства этого имеют низкий уровень достоверности. Также не было найдено связи между приемом антиоксидантов и такими нежелательными явлениями, как выкидыш и желудочно-кишечный дискомфорт [2].

В опубликованных в американском журнале “Fertility and Sterility” результатах многоцентрового исследования MOXI представлена информация об эффективности антиоксидантного комплекса при идиопатическом мужском бесплодии. Авторы исследования MOXI выбрали популярный антиоксидантный комплекс, который включал основные антиоксиданты в достаточных дозировках, в том числе витамин Е, селен, N-ацетилцистеин и карнитин. Однако результаты исследования показали, что данный антиоксидантный препарат не оказывает значимого влияния на основные параметры спермы, включая морфологию, подвижность и фрагментацию ДНК сперматозоидов. Также не было обнаружено улучшения показателей, связанных с частотой беременности и живорождения, как при естественном оплодотворении, так и при использовании ВРТ [48].

Авторы из Университета Майами (США) на страницах журнала “European Urology” отмечают ряд недостатков и ограничений в исследовании MOXI, которые могут влиять на его результаты. Один из вопросов, поднятых авторами статьи, связан с критериями отбора пациентов. В исследование включали пациентов

на основании всего одного результата спермограммы, что может ограничить достоверность результатов. Также стоит отметить, что продолжительность лечения у некоторых пациентов составляла всего 3 мес, в то время как обычно принято проводить лечение в течение 26 нед, чтобы охватить 2 полных цикла сперматогенеза. Кроме того, авторы статьи указывают на ряд методологических недостатков и важный факт – в группе пациентов, получавших плацебо, после 3 мес наблюдения отмечалось значительное улучшение показателей спермограммы. Это вызывает вопросы в отношении дизайна исследования. Однако данные вопросы не объясняются в исходной статье, что требует дальнейшего исследования. В итоге авторы критической статьи не разделяют выводов о неэффективности антиоксидантов и призывают к проведению более крупных и методологически качественных исследований [49].

Метаанализ 23 рандомизированных контролируемых исследований эффективности антиоксидантов у бесплодных мужчин в отношении 10 субстанций – L-карнитин, ацетил-L-карнитин, коэнзим Q₁₀, омега-3, селен, цинк, витамины Е и С, фолиевая кислота и N-ацетилцистеин – показал, что наилучшие результаты демонстрируют препараты L-карнитина, которые превосходили другие субстанции с точки зрения влияния на подвижность и морфологию сперматозоидов. Также хорошие данные были получены по эффективности препаратов омега-3-жирных кислот, которые наиболее сильно повышали концентрацию сперматозоидов. Положительные результаты продемонстрировали коэнзим Q₁₀ и селен [50].

Антиоксиданты широко представлены на рынке, однако клинические исследования не всегда демонстрируют их пользу. Возможно, причиной низкой эффективности антиоксидантов в исследованиях является отсутствие ОС у испытуемых. Несмотря на то что риски осложнений минимальны, затраты и отсутствие эффекта негативно влияют на психологическое состояние пациентов, поэтому при назначении антиоксидантной терапии предпочтение должно отдаваться препаратам с хорошей доказательной базой. Одним из таких препаратов на российском рынке сегодня является «БЕСТФертил-ДГК». В состав данного комплекса входят такие антиоксиданты, как L-карнитин, L-аргинин, коэнзим Q₁₀, цинк, фолиевая кислота, селен, витамин С, витамин Е, глутатион, эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и ДГК. Кроме того, «БЕСТФертил-ДГК», а также препарат «БЕСТФертил» содержат гинсенозиды. Ключевой особенностью именно этих комплексов является разнесение производителем на утренний и вечерний прием фармакологически и химически несовместимых составляющих, что игнорируется создателями других антиоксидантных комплексов. Согласно исследованию, проведенному в 2019 г., прием комплекса «БЕСТФертил» на протяжении 3 мес приводил к повышению доли сперматозоидов с прогрессивной

подвижностью практически на треть (41,15 % против 31,2 %; $p = 0,001$), а также снижению концентрации АФК в эякуляте и индекса фрагментации ДНК сперматозоидов. Эти параметры спермограммы являются одними из ключевых факторов, определяющих мужскую фертильность [51].

В другом проспективном контролируемом исследовании было показано, что через 3 мес приема препарата «БЕСТФертил» концентрация сперматозоидов у пациентов основной группы (принимавших препарат) достоверно ($p < 0,001$) увеличилась более чем в 3 раза – до $31,5 \pm 2,8$ млн/мл, также возросла доля подвижных сперматозоидов ($70,3 \pm 1,6$ %) [52]. В обоих исследованиях была показана высокая степень безопасности указанного препарата.

Таким образом, препарат «БЕСТФертил» является комплексом с доказанными эффективностью и безопасностью в отношении антиоксидантной терапии у мужчин с идиопатическим бесплодием. В состав нового препарата семейства «БЕСТФертил» – «БЕСТФертил-ДГК» – дополнительно включены ДГК и ЭПК, которые, как описано ранее на примере ДГК, являются важными и перспективными антиоксидантами и структурной единицей клеточных мембран спермато-

зоидов. Введение этих молекул в состав комплекса, учитывая их возможный химический антагонизм с другими компонентами, призвано улучшить результаты терапии и показатели наступления беременности, однако необходимо проведение дальнейших исследований.

Заключение

Как отмечают авторы международных руководств и систематических обзоров, антиоксиданты «в некоторых случаях» могут улучшить показатели спермограммы, повысить вероятность спонтанного зачатия и даже улучшить результаты ВРТ [53].

Авторы клинических исследований и метаанализов, включая в первоначальные выборки всех мужчин с идиопатическим бесплодием, неизбежно «усредняют» результаты и получают данные о невысокой эффективности антиоксидантов. Анализ исследований позволяет предположить, что существует определенная группа мужчин, которые получают явную пользу от приема антиоксидантов при правильно выделенной целевой группе [51, 53]. Кроме того, на уровне клинических рекомендаций необходима разработка показаний к измерению уровня АФК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Salonia A., Bettocchi C., Capogrosso P. et al. EAU guidelines on sexual and reproductive health. European Association of Urology, 2023.
2. De Ligny W., Smits R.M., Mackenzie-Proctor R. et al. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2022;5(5):CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub5
3. Minhas S., Bettocchi C., Boeri L. et al. European Association of Urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. Eur Urol 2021;80(5):603–20. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.014
4. Wright C., Milne S., Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility. Reprod Biomed Online 2014;28(6):684–703. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.02.004
5. Fraczek M., Kurpiz M. [The redox system in human semen and peroxidative damage of spermatozoa (In Polish)]. Postepy Hig Med Dosw (Online) 2005;59:523–34.
6. Plante M., De Lamirande E., Gagnon C. Reactive oxygen species released by activated neutrophils, but not by deficient spermatozoa, are sufficient to affect normal sperm motility. Fertil Steril 1994;62(2):387–93. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)56895-2
7. Henkel R.R. Leukocytes and oxidative stress: dilemma for sperm function and male fertility. Asian J Androl 2011;13(1):43–52. DOI: 10.1038/aja.2010.76
8. Martins da Silva S.J. Male infertility and antioxidants: one small step for man, no giant leap for andrology? Reprod Biomed Online 2019;39(6):879–83. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.08.008
9. Majzoub A., Agarwal A. Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility: benefits on semen parameters, advanced sperm function, assisted reproduction and live-birth rate. Arab J Urol 2018;16(1):113–24. DOI: 10.1016/j.aju.2017.11.013
10. 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;19(1):80–90. DOI: 10.4103/1008-682X.182822
11. Henkel R., Morris A., Vogiatzi P. et al. Predictive value of seminal oxidation-reduction potential analysis for reproductive outcomes of ICSI. Reprod Biomed Online 2022;45(5):1007–20. DOI: 10.1016/j.rbmo.2022.05.010
12. Hervás I., Pacheco A., Gil Julia M. et al. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation (by terminal deoxynucleotidyl transferase biotin dUTP nick end labeling assay) does not impair reproductive success measured as cumulative live birth rates per donor metaphase II oocyte used. Fertil Steril 2022;118(1):79–89. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.002
13. Наумов Н.П., Щеплев П.А., Полозов В.В. Роль антиоксидантов в профилактике мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2019; 20(1):22–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-22-29
14. Naumov N.P., Scheplev P.A., Polozov V.V. The role of antioxidants in prevention of male infertility. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2019;20(1):22–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-22-29
15. Корнеев И.А. Мужское бесплодие при оксидативном стрессе: пути решения проблемы. Урология 2022;1:102–8. DOI: 10.18565/urology.2022.1.102-108
16. Корнеев И.А. Оксидативный стресс и мужское бесплодие – клинический переспектив. Урология = Urology 2022;1:102–8. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2022.1.102-108
17. Yan L., Liu J., Wu S. et al. Seminal superoxide dismutase activity and its relationship with semen quality and SOD gene polymor-

- phism. *J Assist Reprod Genet* 2014;31(5):549–54. DOI: 10.1007/s10815-014-0215-2
16. Macanovic B., Vucetic M., Jankovic A. et al. Correlation between sperm parameters and protein expression of antioxidative defense enzymes in seminal plasma: a pilot study. *Dis Markers* 2015;2015:436236. DOI: 10.1155/2015/436236
17. Galecka E., Jacewicz R., Mrowicka M. et al. [Antioxidative enzymes – structure, properties, functions (In Polish)]. *Pol Merkur Lekarski* 2008;25(147):266–8.
18. Yeung C.H., Cooper T.G., De Geyter M. et al. Studies on the origin of redox enzymes in seminal plasma and their relationship with results of *in vitro* fertilization. *Mol Hum Reprod* 1998;4(9):835–9. DOI: 10.1093/molehr/4.9.835
19. Crisol L., Matorras R., Aspichueta F. et al. Glutathione peroxidase activity in seminal plasma and its relationship to classical sperm parameters and *in vitro* fertilization intracytoplasmic sperm injection outcome. *Fertil Steril* 2012;97(4):852–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.097
20. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Ли К.И., Гасанов Н.Г. Роль антиоксидантных молекул в терапии мужского бесплодия и подготовке мужчины к зачатию ребенка. *Медицинский совет* 2020;(3):122–9. DOI: 10.21518/2079-701X2020-3-122-129
- Gamidov S.I., Shatylo T.V., Li K.I., Gasanov N.G. The role of antioxidant molecules in the treatment of male infertility and the preparation of a man for conception. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2020;(3):122–9. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X2020-3-122-129
21. Walczak-Jedrzejowska R., Wolski J.K., Slowikowska-Hilczzer J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent European J Urol* 2013;66(1):60–7. DOI: 10.5173/cej.2013.01.art19
22. Li X., Long X.Y., Xie Y.J. et al. The roles of retinoic acid in the differentiation of spermatogonia and spermatogenic disorders. *Clin Chim Acta* 2019;497:54–60. DOI: 10.1016/j.cca.2019.07.013
23. Yang Y., Luo J., Yu D. et al. Vitamin A promotes Leydig cell differentiation *via* alcohol dehydrogenase 1. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:644. DOI: 10.3389/fendo.2018.00644.
24. Zhou Y., Zhang D., Hu D. et al. Retinoic acid: a potential therapeutic agent for cryptorchidism infertility based on investigation of flutamide-induced cryptorchid rats *in vivo* and *in vitro*. *Reprod Toxicol* 2019;87:108–17. DOI: 10.1016/j.reprotox.2019.05.063
25. Comhaire F. The role of food supplementation in the treatment of the infertile couple and for assisted reproduction. *Andrologia* 2010;42(5):331–40. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2009.01025.x
26. Colagar A.H., Marzony E.T. Ascorbic acid in human seminal plasma: determination and its relationship to sperm quality. *J Clin Biochem Nutr* 2009;45(2):144–9. DOI: 10.3164/jcbn.08-251
27. Song G.J., Norkus E.P., Lewis V. Relationship between seminal ascorbic acid and sperm DNA integrity in infertile men. *Int J Androl* 2006;29(6):569–75. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2006.00700.x
28. Lanzafame F.M., La Vignera S., Vicari E., Calogero A.E. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility. *Reprod Biomed Online* 2009;19(5):638–59. DOI: 10.1016/j.rbmo.2009.09.014
29. Hambidge K.M., Krebs N.F. Zinc deficiency: a special challenge. *J Nutr* 2007;137(4):1101–5. DOI: 10.1093/jn/137.4.1101
30. Omu A.E., Al-Azemi M.K., Al-Maghrebi M. et al. Molecular basis for the effects of zinc deficiency on spermatogenesis: an experimental study in the Sprague-Dawley rat model. *Indian J Urol* 2015;31(1):57–64. DOI: 10.4103/0970-1591.139570
31. Giahi L., Mohammadmoradi S., Javidan A., Sadeghi M.R. Nutritional modifications in male infertility: a systematic review covering 2 decades. *Nutr Rev* 2016;74(2):118–30. DOI: 10.1093/nutrit/nuv059
32. Zhao J., Dong X., Hu X. et al. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:22386. DOI: 10.1038/srep22386
33. Atig F., Raffa M., Ali H.B. et al. Altered antioxidant status and increased lipid per-oxidation in seminal plasma of tunisian infertile men. *Int J Biol Sci* 2012;8(1):139–49. DOI: 10.7150/ijbs.8.139
34. Flohé L. Selenium in mammalian spermiogenesis. *Biol Chem* 2007;388(10):987–95. DOI: 10.1515/BC.2007.112
35. Mossa M.M., Azzawi M.H., Dekhel H.H. et al. Effect of selenium in treatment of male infertility. *Exp Tech Urol Nephrol* 2018;1(5):ETUN.000521. DOI: 10.31031/ETUN.2018.01.000521
36. Ma L., Sun Y. Comparison of L-Carnitine vs. Coq10 and Vitamin E for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. *Randomized Controlled Trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(13):4698–704. DOI: 10.26355/eurrev_202207_29194
37. Gvozdjaková A., Kucharská J., Dubravický J. et al. Coenzyme Q₁₀, α -tocopherol, and oxidative stress could be important metabolic biomarkers of male infertility. *Dis Markers* 2015;2015:827941. DOI: 10.1155/2015/827941
38. Safarinejad M.R. The effect of coenzyme Q₁₀ supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: an open-label prospective study. *Int Urol Nephrol* 2012;44(3):689–700. DOI: 10.1007/s11255-011-0081-0
39. Nadjarzadeh A., Shidfar F., Amirjannati N. et al. Effect of Coenzyme Q₁₀ supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised clinical trial. *Andrologia* 2014;46(2):177–83. DOI: 10.1111/and.12062
40. Lafuente R., González-Comadrán M., Solà I. et al. Coenzyme Q₁₀ and male infertility: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2013;30(9):1147–56. DOI: 10.1007/s10815-013-0047-5
41. Ciftci H., Verit A., Savas M. et al. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status. *Urology* 2009;74(1):73–6. DOI: 10.1016/j.urology.2009.02.034
42. Lenzi A., Picardo M., Gandini L. et al. Glutathione treatment of dyspermia: effect on the liperoxidation process. *Hum Reprod* 1994;9(11):2044–50. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138391
43. Schisterman E.F., Sjaarda L.A., Clemons T. et al. Effect of folic acid and Zinc supplementation in men on semen quality and live birth among couples undergoing infertility treatment: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323(1):35–48. DOI: 10.1001/jama.2019.18714
44. Ozer Kaya S., Kandemir F.M., Gur S. et al. Evaluation of the role of L-arginine on spermatological parameters, seminal plasma nitric oxide levels and arginase enzyme activities in rams. *Andrologia* 2020;52(1):e13439. DOI: 10.1111/and.13439
45. Comhaire F., Christophe A., Zalata A. et al. The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000;63(3):159–65. DOI: 10.1054/plef.2000.0174
46. Martínez-Soto J.C., Domingo J.C., Cordobilla B. et al. Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal antioxidant status and decreases sperm DNA fragmentation. *Syst Biol Reprod Med* 2016;62(6):387–95. DOI: 10.1080/19396368.2016.1246623
47. Виноградов И.В., Живулько А.Р. Докозагексаеновая кислота в лечении мужского бесплодия, вызванного высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. *Андрология и генитальная хирургия* 2020;21(4):89–97.
- Vinogradov I.V., Zhivulko A.R. Docosahexaenoic acid in the treatment of male infertility caused by high sperm DNA fragmentation. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(4):89–97. (In Russ.) DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-89-97
48. Steiner A.Z., Hansen K.R., Barnhart K.T. et al. The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2020;113(3):552–60.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.008

49. Kuchakulla M., Ramasamy R. Re: The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. *Eur Urol* 2021;79(1):159–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.008
50. Li K., Yang X., Wu T. The effect of antioxidants on sperm quality parameters and pregnancy rates for idiopathic male infertility: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:810242 DOI: 10.3389/fendo.2022.810242
51. Гамидов С.И., Попова А.Ю., Гасанов Н.Г. и др. Оценка влияния комплекса «БЕСТФертил» на показатели спермограммы, оксидативного стресса и фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с бесплодием. *Андрология и генитальная хирургия* 2019;20(1):91–8. DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-91-98
Gamidov S.I., Popova A.Yu., Gasanov N.G. Assessment of influence of “BESTFertil” supplement on semen analysis parameters, oxidative stress markers and sperm DNA fragmentation index in infertile males. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2019;20(1):91–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-91-98
52. Кореньков Д.Г., Павлов А.Л., Казимзаде Э.Д. Влияние препарата БЕСТФертил на репродуктивную функцию у мужчин с идиопатическим бесплодием. *Андрология и генитальная хирургия* 2018;19(4):54–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-4-54-59
Korenkov D.G., Pavlov A.L., Kazimzade E.D. The influence of BESTFertil towards male reproductive function in idiopathic infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018;19(4):54–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-4-54-59
53. Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3(3):CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4

Вклад авторов

Б.Р. Гвасалия, А.В. Исаева, М.У. Бабаев: поиск и анализ данных публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contribution

B.R. Gvasalia, A.V. Isaeva, M.U. Babaev: search and analysis of publication data on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Р. Гвасалия / B.R. Gvasalia: <https://orcid.org/0009-0004-8370-4392>

А.В. Исаева / A.V. Isaeva: <https://orcid.org/0009-0008-9223-9460>

М.У. Бабаев / M.U. Babaev: <https://orcid.org/0000-0001-6654-9280>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.