

Окислительный стресс сперматозоидов: клиническое значение и коррекция

С.И. Гамидов^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9128-2714, safargamidov@yandex.ru

Т.В. Шатылко^{✉1}, ORCID: 0000-0002-3902-9236, ialectic.law@gmail.com

А.Ю. Попова¹, ORCID: 0000-0003-1163-5602, alina-dock@yandex.ru

Н.Г. Гасанов¹, ORCID: 0000-0003-4695-9789, natiqhasan@gmail.com

Р.С. Гамидов², ORCID: 0000-0002-1765-4874

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Одной из ведущих причин нарушения функции сперматозоидов является окислительный стресс. 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. Сперматозоиды крайне уязвимы перед окислительным стрессом, учитывая ограниченный функциональный запас их антиоксидантных систем и аппарата репарации ДНК. Часто причиной появления активных форм кислорода являются факторы образа жизни, большинство из которых являются модифицируемыми. Как модификация образа жизни, так и применение антиоксидантных биологически активных добавок являются адекватными и совместимыми друг с другом способами борьбы с мужским бесплодием, ассоциированным с окислительным стрессом. Поиск других внутренних и внешних источников активных форм кислорода, выявление этиологии окислительного стресса и лечение соответствующих заболеваний необходимы для успешной регуляции окислительно-восстановительных процессов в мужской репродуктивной системе в клинической практике, что необходимо не только для преодоления бесплодия, но и для предотвращения индуцированных эпигенетических нарушений у последующих поколений. В статье проанализированы молекулярные механизмы мужского идиопатического бесплодия. Авторы предлагают обзор способов предотвращения окислительного стресса как одной из причин субфертильности. В статье представлен обзор средств современной фармакотерапии, а также возможностей устранения последствий влияния активных форм кислорода на сперматогенез и мужскую репродуктивную систему в целом.

Ключевые слова: антиоксидантная защита, окислительный стресс, сперматогенез, мужское бесплодие, субфертильность

Для цитирования: Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Гасанов Н.Г., Гамидов Р.С. Окислительный стресс сперматозоидов: клиническое значение и коррекция. *Медицинский совет*. 2021;(3):19–27. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-19-27.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sperm oxidative stress: clinical significance and management

Safar I. Gamidov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9128-2714, safargamidov@yandex.ru

Taras V. Shatylo^{✉1}, ORCID: 0000-0002-3902-9236, ialectic.law@gmail.com

Alina Yu. Popova¹, ORCID: 0000-0003-1163-5602, alina-dock@yandex.ru

Natig G. Gasanov¹, ORCID: 0000-0003-4695-9789, natiqhasan@gmail.com

Ruslan S. Gamidov², ORCID: 0000-0002-1765-4874

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Oxidative stress is one of the leading causes of sperm dysfunction. Excessive amounts of reactive oxygen species can damage sperm membranes and disrupt their DNA integrity, which affects not only the likelihood of getting pregnant naturally, but also the clinical outcomes of assisted reproductive technologies and the risk of miscarriage. Sperm cells are extremely vulnerable to oxidative stress, given the limited functional reserve of their antioxidant systems and the DNA repair apparatus. Lifestyle factors, most of which are modifiable, often trigger generation of reactive oxygen species. Both the lifestyle modification and use of antioxidant dietary supplements are adequate and compatible ways to combat male oxidative stress-associated infertility. The search for other internal and external sources of reactive oxygen species, the identification of the etiology of oxidative stress and treatment of respective diseases are necessary for the successful regulation of redox processes in the male reproductive system in clinical practice, which is required not only to overcome infertility, but also to prevent induced epigenetic disorders in subsequent generations.

The article presents the analysis of the molecular mechanisms of male idiopathic infertility. The authors provide an overview of how to prevent oxidative stress as one of the causes of subfebrile fever. The article provides an overview of modern therapeutics, as well as the options for eliminating the consequences of the effect of reactive oxygen species on spermatogenesis and male reproductive system in general.

Keywords: antioxidant protection, oxidative stress, spermatogenesis, male infertility, subfertility

For citation: Gamidov S.I., Shatylko T.V., Popova A.Yu., Gasanov N.G., Gamidov R.S. Sperm oxidative stress: clinical significance and management. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):19–27. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-19-27.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Причинами субфертильности у мужчин могут быть варикоцеле, крипторхизм, гипогонадизм и генетические факторы. Однако примерно у 25% пар основную причину бесплодия выделить не удается, и такое бесплодие называют идиопатическим [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 окислительно-восстановительному дисбалансу, снижению подвижности сперматозоидов и повреждению их ДНК. Большое количество ненасыщенных жирных кислот в мембранах сперматозоидов делает их особо уязвимыми к повреждающему действию АФК. Перекисное окисление липидов приводит к повышенной окислительной нагрузке на клеточный аппарат. Запускается цепочка событий, состоящая из потери целостности клеточной мембраны, повышения ее проницаемости, снижения подвижности сперматозоида, структурного повреждения ДНК и апоптоза. К проявлениям оксидативного стресса в мужской репродуктивной системе способны приводить некоторые внутренние и внешние факторы.

Так, инфекционно-воспалительные заболевания репродуктивных органов (например, хронический простатит), а также системные острые респираторные вирусные заболевания всегда сопровождаются развитием оксидативного стресса, что негативно влияет на сперматогенез и фертильность, в том числе в постковидном периоде [2]. Хотя данные о проникновении нового коронавируса SARS-CoV-2 в репродуктивную систему у мужчин противоречивы, можно с высокой долей уверенности утверждать, что системное воздействие воспаления и «цитокинового шторма» при заболевании COVID-19 оказывают негативное влияние на репродуктивные органы и сперматогенез [2]; описываются случаи затяжного периода восстановления нормальных параметров спермы после перенесенного заболевания COVID-19 [3].

В настоящее время нет единой точки зрения относительно того, каких пациентов следует направлять на лабораторную оценку выраженности оксидативного стресса. Нет и общего понимания того, какой лабораторный тест оптимален в той или иной клинической ситуации. Продолжаются споры о предпочтительном виде, дозах и продолжительности антиоксидантной терапии [4]. Необходимо дальнейшее изучение источников продукции АФК, различных лабораторных тестов и связи между оксидативным стрессом и наступлением бере-

менности естественным путем или в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (БРТ).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

Оксидативный стресс определяют как дисбаланс между продукцией АФК и нейтрализующей способностью антиоксидантных систем [5]. Уязвимость сперматозоидов перед оксидативным стрессом обусловлена высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот в плазматической мембране и слабой компенсаторной способностью систем антиоксидантной защиты и репарации ДНК [6, 7]. Определенный уровень генерации АФК необходим для созревания сперматозоидов, акросомальной реакции, капацитации, гиперактивации и проникновения их в яйцеклетку [8]. Также АФК могут выполнять функцию молекул-мессенджеров, модулируя НАДФН-оксидазу и работу цепи переноса электронов в митохондриях. В сперматозоидах метаболизм супероксид-аниона регулируется НАДФН-оксидоредуктазой совместно с ксантинооксидазой клеток и семенной плазмы [9]. Незрелые сперматозоиды с остатками цитоплазмы генерируют больше АФК по сравнению с морфологически нормальными сперматозоидами [10].

Лейкоциты спермы – еще один источник АФК, продуцирующий их в 100 раз больше, чем сперматозоиды в физиологических условиях. Это естественное следствие их основной функции, т.к. эти клетки представляют собой первую линию защиты от возбудителей инфекций, для чего им необходима способность выделять агрессивные химические соединения и инициировать воспалительный ответ [11]. Формирующийся в результате дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами приводит к клеточному повреждению. АФК, противодействующие инфекционному возбудителю, могут повредить и клетки хозяина, а именно их мембраны или даже ДНК. Молекулы ДНК подвержены воздействию АФК, которое может проявляться как модификация оснований и разрывы цепочек [12]. Значительная роль оксидативного стресса в этиологии повреждений ДНК у бесплодных мужчин была показана во многих исследованиях [13].

Когда генерация АФК становится избыточной, она перевешивает нейтрализующую способность ферментных и неферментных систем антиоксидантной защиты семенной плазмы. АФК являются естественными продуктами превращения кислорода в рамках метаболических процессов и играют важную роль в передаче клеточного сигнала и регуляции гомеостаза [14]. Источники этих молекул и ионов бывают эндогенными и экзогенными.

ВНУТРЕННИЕ (ЭНДОГЕННЫЕ) ИСТОЧНИКИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

Окислительно-восстановительные реакции аэробного метаболизма приводят к образованию АФК в качестве побочных продуктов. В митохондриях эти реакции требуют наличия никотинамид-аденин-динуклеотида (НАД) как донора и акцептора в цепи переноса электронов, делающих возможным синтез аденозин-трифосфата (АТФ).

Наряду с повышением температуры мошонки, именно окислительный стресс и АФК-индуцированное повреждение ДНК служат основными патогенетическими факторами бесплодия при варикоцеле [8]. Установлено, что варикоцелэктомия приводит к снижению перекисного окисления липидов в семенной жидкости и уменьшению повреждения ДНК [15]. В то же время при неудаче первичной варикоцелэктомии репродуктивные проблемы могут сохраняться [16].

Увеличение концентрации АФК также ассоциировано с инфекциями мужских половых желез, включая простату, семенные пузырьки, бульбоуретральные железы, придатки яичек и сами яички [17]. Вероятно, это связано со способностью лейкоцитов вырабатывать в 1000 раз больше АФК и свободных радикалов, чем любая другая аэробная клетка [11]. Наличие микробного возбудителя независимо от присутствия лейкоцитов также способствует накоплению АФК [18].

Мужскому бесплодию способствует гипергликемия. Установлена взаимосвязь между сахарным диабетом или предиабетом с усилением окислительного стресса и изменением показателей спермограммы [18].

ВНЕШНИЕ (ЭКЗОГЕННЫЕ) ИСТОЧНИКИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

Внешними факторами окислительного стресса являются курение, употребление алкоголя, ионизирующее излучение и тяжелые металлы. Курение приводит к снижению концентрации и подвижности сперматозоидов, а также изменению их морфологии [20]. Также курение стимулирует хронический воспалительный ответ, в результате которого в семенной тракт попадают лейкоциты и повышают локальный уровень АФК [21].

Избыточное употребление алкоголя может угнетать сперматогенез, ухудшать морфологию сперматозоидов, негативно сказываться на уровне тестостерона в крови и объеме эякулята, а также вызывать окислительный стресс [22]. Продукция ацетальдегида при избыточном употреблении спиртного стимулирует образование АФК [5].

Изменение функции сперматозоидов и повреждение ДНК может наблюдаться при контакте с тяжелыми металлами, такими как свинец, кадмий, железо и медь, а также с другими поллютантами, в т. ч. фталатами и пестицидами [23]. Злокачественные опухоли нельзя однозначно отнести к экзогенным или эндогенным источникам АФК, но проводимая лучевая терапия или химиотерапия однозначно способна приводить к окислительному стрессу. Действие таких лекарственных препаратов, как цисплатин, доксорубицин или циклофосфамид, ассоциировано с избыточной генерацией АФК [23]. Лучевая терапия независимо от дру-

гих факторов способна приводить к окислительному стрессу, а низкодозное излучение модулирует активность НАД-оксидазы и провоцирует гибель сперматозоидов [25, 26].

СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ

В семенной жидкости работают ферментные и неферментные системы антиоксидантной защиты от АФК, функционально дополняющие друг друга.

Основными антиоксидантными ферментами спермы являются супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза [9]. Эти металлосодержащие ферменты присутствуют как внутри клеток, так и в семенной плазме. Супероксиддисмутаза катализирует разрушение (дисмутацию) супероксид-аниона, а ее активный центр содержит медь и цинк [27]. Она имеет две основные изоформы: SOD1, на которую приходится 75% антиоксидантной активности, и SOD3, на которую приходятся оставшиеся 25% [28]. Активность супероксиддисмутазы в сперме положительно коррелирует с концентрацией и подвижностью сперматозоидов [29].

Каталаза способствует разложению перекиси водорода на воду и молекулярный кислород. Ядро-гем с атомом железа является характерной структурной особенностью этого фермента, который может быть обнаружен в цитоплазме, эндоплазматическом ретикулуме и других органеллах. Он синтезируется в простате и нужен для капацитации сперматозоидов [9]. Уровень каталазы положительно коррелирует с прогрессивной подвижностью сперматозоидов у условно здоровых мужчин [30].

Глутатионпероксидаза отвечает за каталитическую редукцию перекиси водорода и органических пероксидов, включая перекиси фосфолипидов [27]. Этот фермент в сперматозоидах локализуется преимущественно в матриксе митохондрий. Особая его изоформа защищает ДНК от окислительного повреждения, в т. ч. при конденсации хроматина [31]. Зафиксировано снижение активности глутатионпероксидазы в сперме при тяжелой астенозооспермии, олигозооспермии и тератозооспермии [32].

Неферментные системы антиоксидантной защиты еще более многообразны и основаны на биохимических свойствах некоторых витаминов, глутатиона, коэнзима Q10, карнитина и различных минералов, таких как селен, цинк, медь и хром [33]. Именно неферментные системы являются наиболее подходящей мишенью для эмпирической терапии мужского бесплодия.

ДИАГНОСТИКА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

Измерение уровня АФК в сперме позволяет установить, кто из пациентов может получить пользу от антиоксидантной терапии. Для этого были предложены различные диагностические тесты. Ни в каких клинических рекомендациях не рекомендуется рутинное измерение уровня АФК, а показания к тестированию не сформулированы. Вероятно, астенозооспермию можно считать маркером окислительного стресса [5]. Вискозипатия также может свидетельствовать о повышенной генерации АФК, т. к. она ассоциирована

с повышенным уровнем малондиальдегида. Лейкоцитоспермия, или высокая концентрация круглых клеток, являющихся одним из основных источников АФК, также говорит о потенциальной ценности обследования на предмет оксидативного стресса, как и тератозооспермия, при которой сперматозоиды содержат цитоплазматическую каплю [4]. Некроспермия, выявленная с помощью гипоосмотического теста, свидетельствует о повреждении мембран сперматозоидов, одной из причин которого является перекисное окисление липидов. Некоторые исследования говорят о целесообразности обследования на оксидативный стресс всех пациентов с идиопатическим бесплодием [34].

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

Целью назначения антиоксидантной терапии является снижение продукции АФК и/или повышение содержания антиоксидантов в сперме, направленное на уменьшение выраженности оксидативного стресса сперматозоидов [35]. Доступные антиоксидантные добавки для перорального приема содержат такие компоненты, как витамин С, витамин Е, коэнзим Q10, ацетилцистеин, карнитины, цинк, селен и их комбинации. Во многих исследованиях оценивалась эффективность антиоксидантов в лечении мужского бесплодия или подготовке к зачатию [36]. В большинстве из этих исследований было продемонстрировано улучшение по одному или нескольким параметрам спермограммы [37–39]. Однако есть и такие исследования, в которых положительного эффекта отмечено не было [40, 41].

Применение комбинированных антиоксидантных препаратов при мужском бесплодии обосновывается тем, что недостаток хотя бы одного компонента защитных систем уже способен вызвать снижение антиоксидантной способности семенной плазмы [42]. Биологически активные добавки могут выступать в качестве дополнительных источников антиоксидантных соединений и обладают минимальным количеством побочных явлений [43]. Идеальный антиоксидантный препарат для перорального приема должен способствовать достижению хорошей концентрации в семенном тракте и восстанавливать уровень элементов, необходимых для сперматогенеза [44]. Антиоксидантная добавка должна повышать темпы устранения АФК и свободных радикалов из семенной плазмы [35].

Самым изученным компонентом антиоксидантных добавок является L-карнитин и его различные производные. Большинство новых биологически активных добавок с хорошей эффективностью содержат его в своем составе, причем преимущественно в качестве основного действующего вещества [45]. Его эффективность доказана не только при идиопатическом бесплодии, но и при наличии явных этиологических факторов, в т.ч. при варикоцеле-ассоциированной субфертильности [46].

Содержание аскорбиновой кислоты в семенной плазме в 10 раз выше, чем в сыворотке крови [47]. Уровень витамина С в семенной плазме положительно коррелирует с долей морфологически нормальных сперматозоидов [48]. Чем ниже уровень витамина С, тем выше индекс

фрагментации ДНК сперматозоидов [49]. Установлено, что прием аскорбиновой кислоты снижает уровень перекисидации и влияет на выраженность гистологических изменений семенных канальцев яичка у крыс с сахарным диабетом в эксперименте [50]. Эти данные позволяют охарактеризовать аскорбиновую кислоту как полезный компонент добавок для лечения мужского бесплодия.

Витамин Е обладает мембранотропным действием и способен защищать клеточные мембраны от проявлений оксидативного стресса. Он предотвращает перекисное окисление липидов и захватывает свободные радикалы, гидроксиды и супероксиды [42]. Клинические исследования демонстрируют улучшение функции сперматозоидов после 3 мес. приема витамина Е [51]. Сообщается о повышении подвижности сперматозоидов, которое ассоциировано со снижением образования малондиальдегида, являющегося конечным продуктом перекисидации липидов. В исследовании Suleiman et al. у 21% пар, где мужчина 6 мес. принимал витамин Е, наступала беременность [52]. Таким образом, токоферол также является ценным компонентом антиоксидантных добавок [53].

Коэнзим Q10 – жирорастворимый антиоксидант, предотвращающий перекисное окисление липидов. В физиологических условиях он регулирует цепь переноса электронов в митохондриях [54]. В клиническом исследовании было продемонстрировано положительное влияние коэнзима Q10 на все показатели спермограммы [55]. Этот антиоксидант оказывает протективное действие в отношении влияния АФК и повреждения ДНК сперматозоидов [56]. Была продемонстрирована его эффективность в т.ч. и при оксидативном стрессе, вызванном варикоцеле [54]. Коэнзим Q10 может восстанавливать антиокислительные свойства других антиоксидантов, таких как витамины Е и С [57].

Селен является нутриентом, необходимым для нормального роста яичек, сперматогенеза, подвижности и нормального функционирования сперматозоидов. Дефицит селена приводит к атрофии эпителия семенных канальцев, нарушениям сперматогенеза и созревания сперматозоидов, уменьшению объема яичек, снижению подвижности и ухудшению морфологии сперматозоидов (особенно в области головки и шейки) [58]. Механизм, с помощью которого селен снижает выраженность оксидативного стресса и улучшает показатели спермограммы, достоверно неизвестен, но, скорее всего, он реализуется посредством селенсодержащих ферментов, таких как глутатионпероксидаза. Другие селенсодержащие ферменты участвуют в сперматогенезе и синтезе тестостерона [59]. У млекопитающих идентифицировано по крайней мере 25 селенопротеинов, ответственных за поддержание структурной целостности сперматозоидов. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях селен успешно сочетался с другими антиоксидантами [60, 61].

Цинк – второй по содержанию металлический ион в человеческом организме, который является кофактором для многих ферментов, участвующих в транскрипции ДНК и синтезе белка, играющих важнейшую роль в репродукции. Этот элемент участвует в регуляции таких процессов, как спермидогенез, дифференциация гонад и развитие яичка, синтез

гонадотропинов, формирование и созревание сперматозоидов, акросомальная реакция и фертилизация [62, 63]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, дефицит цинка может затрагивать до одной трети мирового населения. Наряду с различными антиоксидантными ферментами он может улучшать показатели спермограммы и увеличивать вероятность наступления беременности в парах, где у мужчины есть олигоастенотерозоспермия [64].

Влияние фолиевой кислоты или ее дефицита на сперматогенез не так хорошо изучено. В целом исследований, подтверждающих ценность этого соединения при идиопатическом бесплодии, крайне мало. Добавки с фолиевой кислотой ценны при бесплодии, ассоциированном с полиморфизмами метилентетрагидрофолатредуктазы [65]. Высокие дозы фолатов способны менять метилом сперматозоидов [66]. Пожалуй, самым важным свойством этого компонента нутритивных добавок является то, что фолиевая кислота защищает эпигеном от неблагоприятного внешнего воздействия, в т.ч. от различных поллютантов, эффект которых может быть выражен на протяжении нескольких поколений после экспозиции [67].

Адекватное потребление не только фолиевой кислоты, но и витамина B12 критически важно для поддержания фертильности у мужчин с мутациями метилентетрагидрофолатредуктазы, особенно при генотипе с аллелем T [68]. Цианокобаламин нельзя считать истинным антиоксидантом, но доказано его положительное влияние на подвижность, жизнеспособность и целостность ДНК сперматозоидов, перенесших криоконсервацию [69].

Рецепторы к витамину D встречаются в яичке, придатке яичка, простате, семенных пузырьках и самих сперматозоидах; вероятно, именно это обуславливает роль витамина D в поддержании мужской фертильности [70]. Также в придатках яичек, семенных пузырьках и простате были обнаружены ферменты, метаболизирующие витамин D. Hammoud et al. показали, что уровень витамина D в сыворотке крови коррелирует с показателями спермограммы после учета возраста, индекса массы тела и вредных привычек [71]. Есть данные, что среди бесплодных мужчин дефицит витамина D встречается значительно чаще, чем среди фертильных [72].

Недавно в России появилась новая биологически активная добавка Вирфертил, содержащая комплекс антиоксидантных

компонентов (L-аргинин, L-карнитин, коэнзим Q10, цинк, селен, витамины E, C, D3, B6, B12, фолиевая кислота). Многокомпонентный состав Вирфертила обеспечивает выраженный синергизм действия на разные процессы сперматогенеза и качество спермы. В исследовании д.м.н., профессора Северо-Западного медицинского университета С.Н. Калининой у пациентов с идиопатическим бесплодием и сперматологическими нарушениями применение Вирфертила в течение 12 нед. приводило к повышению качества и фертильности спермы за счет повышения концентрации и подвижности сперматозоидов, снижения уровня повреждения ДНК, а также увеличению концентрации витамина D в крови, что положительно влияло на капацитацию сперматозоидов [73]. Таким образом, убедительно доказано, что комплекс Вирфертил имеет сбалансированный состав и эффективен в лечении мужского идиопатического бесплодия, безопасен, не имеет побочных эффектов и может применяться в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что АФК необходимы для успешной реализации таких событий, как капацитация и акросомальная реакция, повышение их концентрации на фоне снижения антиоксидантной защиты приводит к оксидативному стрессу, в свою очередь, вызывающему перекисное окисление липидов мембран сперматозоидов, снижение их подвижности, повреждение ДНК, неблагоприятные исходы применения вспомогательных репродуктивных технологий и невынашивание беременности, а также повышение риска генетических нарушений у потомства. Диагностические и терапевтические стратегии при оксидативном стрессе многообразны, а единый общепризнанный подход к решению этой проблемы пока не сформирован. Учитывая это, биологически активные добавки комбинированного состава с широким спектром антиоксидантного действия на данный момент представляют наиболее обоснованный и безопасный вариант помощи пациентам с мужским бесплодием и прямыми или косвенными признаками оксидативного стресса сперматозоидов.

Поступила / Received 01.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2021
Принята в печать / Accepted 15.03.2021

Список литературы

1. Alahmar A. Effect of Vitamin C, Vitamin E, zinc, selenium, and coenzyme Q10 in infertile men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Int J Infertil Fetal Med.* 2017;8(2):45–49. Available at: https://www.researchgate.net/publication/318740562_Effect_of_Vitamin_C_Vitamin_E_Zinc_Selenium_and_Coenzyme_Q10_in_Infertile_Men_with_Idiopathic_Oligoasthenozoospermia.
2. Khalili M.A., Leisegang K., Majzoub A., Finelli R., Kumar M. Selvam P. et al. Male fertility and the COVID-19 pandemic: systematic review of the literature. *World J Mens Health.* 2020;38(4):506–520. doi: 10.5534/wjmh.200134.
3. Tian Y., Zhou L. Evaluating the impact of COVID-19 on male reproduction. *Reproduction.* 2021;161:R37–R44. doi: 10.1530/REP-20-0523.
4. Wagner H., Cheng J.W., Ko E.Y. Role of reactive oxygen species in male infertility: An updated review of literature. *Arab J Urol.* 2017;16(1):35–43. doi: 10.1016/j.aju.2017.11.001.
5. Agarwal A., Virk G., Ong C., du Plessis S.S. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health.* 2014;32(1):1–17. doi: 10.5534/wjmh.2014.32.1.1.
6. Sabeti P., Pourmasumi S., Rahiminia T., Akyash F., Talebi A.R. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016;14(4):231–240. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27351024/>
7. Bisht S., Faiq M., Tolahunase M., Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol.* 2017;14(8):470–485. doi: 10.1038/nrurol.2017.69.
8. 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.
9. Fraczek M., Kurpisz M. The redox system in human semen and peroxidative damage of spermatozoa. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2005;59:523–534. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16407791/>
10. Abd-Aziz N., Chatterjee C., Durairajanayagam D. Corticosterone-induced oxidative stress alters epididymal sperm fertility in rats. *ASM Sci J.* 2014;8(2):117–124. Available at: https://www.researchgate.net/publication/316697947_Corticosterone-induced_oxidative_stress_alters_epididymal_sperm_fertility_in_rats.
11. 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):387–393. doi: 10.1016/s0015-0282(16)56895-2.

12. Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Даренков С.П. ДНК-фрагментация сперматозоидов: этиология, патогенез, влияние на репродуктивную функцию. *Урологические ведомости*. 2020;10(4):337–345. doi: 10.17816/uroved44804.
13. Bui A.D., Sharma R., Henkel R., Agarwal A. Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility. *Andrologia*. 2018;50(8):e13012. doi: 10.1111/and.13012.
14. Liang R., Ghaffari S. Stem cells, redox signaling, and stem cell aging. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(12):1902–1916. doi: 10.1089/ars.2013.5300.
15. Ni K., Steger K., Yang H., Wang H., Hu K., Zhang T., Chen B. A comprehensive investigation of sperm DNA damage and oxidative stress injury in infertile patients with subclinical, normozoospermic, and asthenozoospermic clinical varicocele. *Andrology*. 2016;4(5):816–824. doi: 10.1111/andr.12210.
16. Гамидов С.И., Шатылко Т.Б., Бицов Е.Г., Гасанов Н.Г., Маммаев Р.У. Репродуктивная функция у мужчин с рецидивами варикоцеле. *Акушерство и гинекология*. 2020;4(1):176–181. doi: 10.18565/aig.2020.4.176-181.
17. Depuydt C.E., Bosmans E., Zalata A., Schoonjans F., Comhaire F.H. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. *J Androl*. 1996;17(6):699–707. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9016401/>
18. 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.
19. Oliveira P.F., Tomás G.D., Dias T.R., Martins A.D., Rato L., Alves M.G., Silva B.M. White tea consumption restores sperm quality in prediabetic rats preventing testicular oxidative damage. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(4):544–556. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.06.021.
20. Sharma R., Harlev A., Agarwal A., Esteves S.C. Cigarette smoking and semen quality: A new meta-analysis examining the effect of the 2010 world health organization laboratory methods for the examination of human semen. *Eur Urol*. 2016;70(4):635–645. doi: 10.1016/j.eururo.2016.04.010.
21. Saleh R.A., Agarwal A., Kandirali E., Sharma R.K., Thomas A.J., Nada E.A. et al. Leukocytospermia is associated with increased reactive oxygen species production by human spermatozoa. *Fertil Steril*. 2002;78(6):1215–1224. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04237-1.
22. La Vignera S., Condorelli R.A., Balercia G., Vicari E., Calogero A.E. Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. *Asian J Androl*. 2013;15(2):221–225. doi: 10.1038/aja.2012.118.
23. Queiroz E.K., Waissmann W. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. *Cad Saude Publica*. 2006;22(3):485–493. doi: 10.1590/s0102-311x2006000300003.
24. Tiligada E. Chemotherapy: induction of stress responses. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(1):S115–S124. doi: 10.1677/erc.1.01272.
25. Manda K., Ueno M., Moritake T., Anzai K. Alpha-lipoic acid attenuates x-irradiation-induced oxidative stress in mice. *Cell Biol Toxicol*. 2007;23(2):129–137. doi: 10.1007/s10565-006-0137-6.
26. Desai N., Sharma R., Makker K., Sabanegh E., Agarwal A. Physiologic and pathologic levels of reactive oxygen species in neat semen of infertile men. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1626–1631. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.109.
27. Gatecka E., Jacewicz R., Mrowicka M., Florkowski A., Gatecki P. Antioxidative enzymes – structure, properties, functions. *Pol Merkur Lekarski*. 2008;25(147):266–268. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19112846/>
28. Peekar R., Abramsson L., Marklund S.L. Superoxide dismutase isoenzymes in human seminal plasma and spermatozoa. *Mol Hum Reprod*. 1997;3(12):1061–1066. doi: 10.1093/molehr/3.12.1061.
29. Yan L., Liu J., Wu S., Zhang S., Ji G., Gu A. et al. Seminal superoxide dismutase activity and its relationship with semen quality and SOD gene polymorphism. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(5):549–554. doi: 10.1007/s10815-014-0215-2.
30. Macanovic B., Vucetic M., Jankovic A., Stancic A., Buzadzic B., Garalejic E. 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.
31. Yeung C.H., Cooper T.G., De Geyter M., De Geyter C., Rolf C., Kamischke A., Nieschlag E. 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):835–839. doi: 10.1093/molehr/4.9.835.
32. Crisol L., Matorras R., Aspichueta F., Expósito A., Hernández M.L., Ruiz-Larrea M.B. 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):852–857. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.097.
33. 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;8(6):616–627. doi: 10.1016/s1472-6483(04)01641-0.
34. Mayorga-Torres B.J., Camargo M., Cadavid Á.P., Du Plessis S.S., Cardona Maya W.D. Are oxidative stress markers associated with unexplained male infertility? *Andrologia*. 2017;49(5). doi: 10.1111/and.12659.
35. Zini A., San Gabriel M., Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage: A clinical perspective. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(8):427–432. doi: 10.1007/s10815-009-9343-5.
36. Ефремов Е.А., Касатонина Е.В., Мельник Я.И., Кастрикин Ю.В., Хизриев Х.З. Применение антиоксидантной терапии с целью преградиварной подготовки мужчины к зачатию. *Проблемы репродукции*. 2018;24(4):89–93. doi: 10.17116/repro20182404189.
37. Imamovic Kumalic S., Pinter B. Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Biomed Res Int*. 2014;2014:426951. doi: 10.1155/2014/426951.
38. Alahmar A.T. The effects of oral antioxidants on the semen of men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Clin Exp Reprod Med*. 2018;45(2):57–66. doi: 10.5653/cerm.2018.45.2.57.
39. Akmal M., Qadri J.Q., Al-Waili N.S., Thangal S., Haq A., Saloom K.Y. Improvement in human semen quality after oral supplementation of Vitamin C. *J Med Food*. 2006;9(3):440–442. doi: 10.1089/jmf.2006.9.440.
40. El Sheikh M.G., Hosny M.B., Elshenoufy A., Elghamrawy H., Fayad A., Abdelrahman S. Combination of Vitamin E and clomiphene citrate in treating patients with idiopathic oligoasthenozoospermia: A prospective, randomized trial. *Andrology*. 2015;3(5):864–867. doi: 10.1111/andr.12086.
41. Vahidinia A., Rahbar A.R., Shakoobi Mahmoodabadi M.M. Effect of astaxanthin, Vitamin E, and Vitamin C in combination with calorie restriction on sperm quality and quantity in male rats. *J Diet Suppl*. 2017;14(3):252–263. doi: 10.1080/19390211.2016.1211783.
42. Walczak-Jedrzejowska R., Wolski J.K., Slowikowska-Hilczek J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent Eur J Urol*. 2013;66(1):60–67. doi: 10.5173/ceju.2013.01.art19.
43. Esteves S.C., Agarwal A. Novel concepts in male infertility. *Int Braz J Urol*. 2011;37(1):5–15. doi: 10.1590/s1677-55382011000100002.
44. Гамидов С.И., Шатылко Т.Б., Ли К.И., Гасанов Н.Г. Роль антиоксидантных молекул в терапии мужского бесплодия и подготовке мужчины к зачатию ребенка. *Медицинский совет*. 2020;3(12):122–129. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-122-129.
45. Kopets R., Kuibida I., Chernyavska I., Cherepanyn V., Mazo R., Fedevych V., Gerasymov S. Dietary supplementation with a novel l-carnitine multi-micronutrient in idiopathic male subfertility involving oligo-, asthenozoospermia: A randomized clinical study. *Andrology*. 2020;8(5):1184–1193. doi: 10.1111/andr.12805.
46. Tsampoukas G., Khan M.F., Katsouri A., Akhter W., Moussa M., Deliveliotis K. et al. L-carnitine as primary or adjuvant treatment in infertile patients with varicocele. A systematic review. *Arch Ital Urol Androl*. 2020;92(3):263–267. doi: 10.4081/aia.2020.3.263.
47. Jacob R.A., Pianalto F.S., Agee R.E. Cellular ascorbate depletion in healthy men. *J Nutr*. 1992;122(5):1111–1118. doi: 10.1093/jn/122.5.1111.
48. Thiele J.J., Friesleben H.J., Fuchs J., Ochsendorf F.R. Ascorbic acid and urate in human seminal plasma: determination and interrelationships with chemiluminescence in washed semen. *Human Reprod*. 1995;10(1):110–115. doi: 10.1093/humrep/10.1.110.
49. 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):569–575. doi: 10.1111/j.1365-2605.2006.00700.x.
50. Aguirre-Arias M.V., Velarde V., Moreno R.D. Effects of ascorbic acid on spermatogenesis and sperm parameters in diabetic rats. *Cell Tissue Res*. 2017;370(2):305–317. doi: 10.1007/s00441-017-2660-6.
51. Geva E., Bartoov B., Zabudovsky N., Lessing J.B., Lerner-Geva L., Amit A. The effect of antioxidant treatment on human spermatozoa and fertilization rate in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*. 1996;66(3):430–434. doi: 10.1016/s0015-0282(16)58514-8.
52. Suleiman S.A., Ali M.E., Zaki Z., El-Malik E., Nasr M. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl*. 1996;17(5):530–537. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8957697/>
53. Comhaire F. The role of food supplementation in the treatment of the infertile couple and for assisted reproduction. *Andrologia*. 2010;42(5):331–340. doi: 10.1111/j.1439-0272.2009.01025.x.
54. Gvozđáková A., Kucharská J., Dubravický J., Mojto V., Singh R.B. 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.
55. Balercia G., Buldregini E., Vignini A., Tiano L., Paggi F., Amoroso S. et al. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1785–1792. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.119.
56. 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.
57. Mancini A., Conte G., Milardi D., De Marinis L., Littarru G. Relationship between sperm cell ubiquinone and seminal parameters in subjects with and without varicocele. *Andrologia*. 1998;30(1):1–4. doi: 10.1111/j.1439-0272.1998.tb01374.x.
58. Atig F., Raffa M., Ali H.B., Abdelhamid K., Saad A., Ajina M. Altered antioxidant status and increased lipid per-oxidation in seminal plasma of tunisian infertile men. *J Hum Reprod Sci*. 2012;8(1):139–149. doi: 10.1150/jhrs.8.139.

59. Flohé L. Selenium in mammalian spermiogenesis. *Biol Chem.* 2007;388:987–995. doi: 10.1515/BC.2007.112.
60. Moslemi M.K., Tavanbakhsh S. Selenium-Vitamin E supplementation in infertile men: Effects on semen parameters and pregnancy rate. *Int J Gen Med.* 2011;4:99–104. doi: 10.2147/IJGM.S16275.
61. Keskes-Ammar L., Feki-Chakroun N., Rebai T., Sahnoun Z., Ghazzi H., Hammami S. et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral Vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch Androl.* 2003;49(2):83–94. doi: 10.1080/01485010390129269.
62. Favier A.E. The role of zinc in reproduction. Hormonal mechanisms. *Biol Trace Elem Res.* 1992;32:363–382. doi: 10.1007/BF02784623.
63. Freedman L.P. Anatomy of the steroid receptor zinc finger region. *Endocr Rev.* 1992;13(2):129–145. doi: 10.1210/edrv-13-2-129.
64. Arcaniolo D., Favilla V., Tiscione D., Pisano F., Bozzini G., Creta M. et al. Is there a place for nutritional supplements in the treatment of idiopathic male infertility? *Arch Ital Urol Androl.* 2014;86(3):164–170. doi: 10.4081/aiua.2014.3.164.
65. Huang W.J., Lu X.L., Li J.T., Zhang J.M. Effects of folic acid on oligozoospermia with MTHFR polymorphisms in term of seminal parameters, DNA fragmentation, and live birth rate: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Andrology.* 2020;8(1):110–116. doi: 10.1111/andr.12652.
66. Aarabi M., San Gabriel M.C., Chan D., Behan N.A., Caron M., Pastinen T. et al. High-dose folic acid supplementation alters the human sperm methylome and is influenced by the MTHFR C677T polymorphism. *Hum Mol Genet.* 2015;24(22):6301–6313. doi: 10.1093/hmg/ddv338.
67. Herst P.M., Dalvai M., Lessard M., Charest P.L., Navarro P., Joly-Beauparlant C. et al. Folic acid supplementation reduces multigenerational sperm miRNA perturbation induced by in utero environmental contaminant exposure. *Environ Epigenet.* 2019;5(4):dvz024. doi: 10.1093/eep/dvz024.
68. Najafipour R., Moghbelinejad S., Aleyasin A., Jalilvand A. Effect of B9 and B12 vitamin intake on semen parameters and fertility of men with MTHFR polymorphisms. *Andrology.* 2017;5(4):704–710. doi: 10.1111/andr.12351.
69. Hosseinabadi F., Jenabi M., Ghafarizadeh A.S., Yazdanihah S. The effect of vitamin B12 supplement on post-thaw motility, viability and DNA damage of human sperm. *Andrologia.* 2020;52(11):e13877. doi: 10.1111/andr.13877.
70. Blomberg Jensen M., Nielsen J.E., Jørgensen A., Rajpert-De Meyts E., Kristensen D.M., Jørgensen N. et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod.* 2010;25(5):1303–1311. doi: 10.1093/humrep/deq024.
71. Hammoud A.O., Meikle A.W., Peterson C.M., Stanford J., Gibson M., Carrell D.T. Association of 25-hydroxy-vitamin D levels with semen and hormonal parameters. *Asian J Androl.* 2012;14(6):855–859. doi: 10.1038/aja.2012.77.
72. Shahraki Z., Mojahed B.S., Shahraki A. Comparison of vitamin D levels in fertile and infertile men. *Maedica (Bucur).* 2020;15(1):96–98. doi: 10.26574/maedica.2020.15.1.96.
73. Калинина С.Н., Старцев В.Ю., Выдрин П.С., Замятин С.А., Гончар И.С. Лечение и профилактика репродуктивных нарушений, окислительного стресса при мужском идиопатическом бесплодии. *Фармакология & фармакотерапия.* 2020;(2):72–80. doi: 10.46393/2713-2129_2020_72-80.

References

1. Alahmar A. Effect of Vitamin C, Vitamin E, zinc, selenium, and coenzyme Q10 in infertile men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Int J Infertil Fetal Med.* 2017;8(2):45–49. Available at: https://www.researchgate.net/publication/318740562_Effect_of_Vitamin_C_Vitamin_E_Zinc_Selenium_and_Coenzyme_Q10_in_Infertile_Men_with_Idiopathic_Oligoasthenozoospermia.
2. Khalili M.A., Leisegang K., Majzoub A., Finelli R., Kumar M., Selvam P. et al. Male fertility and the COVID-19 pandemic: systematic review of the literature. *World J Mens Health.* 2020;38(4):506–520. doi: 10.5534/wjmh.200134.
3. Tian Y., Zhou L. Evaluating the impact of COVID-19 on male reproduction. *Reproduction.* 2021;161R37–R44. doi: 10.1530/REP-20-0523.
4. Wagner H., Cheng J.W., Ko E.Y. Role of reactive oxygen species in male infertility: An updated review of literature. *Arab J Urol.* 2017;16(1):35–43. doi: 10.1016/j.aju.2017.11.001.
5. Agarwal A., Virk G., Ong C., du Plessis S.S. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health.* 2014;32(1):1–17. doi: 10.5534/wjmh.2014.32.1.1.
6. Sabeti P., Pourmasumi S., Rahiminia T., Akayash F., Talebi A.R. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016;14(4):231–240. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27351024/>.
7. Bisht S., Faiq M., Tolahunase M., Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol.* 2017;14(8):470–485. doi: 10.1038/nrurol.2017.69.
8. 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.
9. Fraczek M., Kurpisz M. The redox system in human semen and peroxidative damage of spermatozoa. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2005;59:523–534. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16407791/>.
10. Abd-Aziz N., Chatterjee C., Durairajanayagam D. Corticosterone-induced oxidative stress alters epididymal sperm fertility in rats. *ASM Sci J.* 2014;8(2):117–124. Available at: https://www.researchgate.net/publication/316697947_Corticosterone-induced_oxidative_stress_alters_epididymal_sperm_fertility_in_rats.
11. 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):387–393. doi: 10.1016/s0015-0282(16)56895-2.
12. Korshunov M.N., Korshunova E.S., Darenkov S.P. Sperm DNA fragmentation: etiology, pathogenesis, the influence on reproductive function. *Urologicheskije vedomosti = Urology Reports (St Petersburg).* 2020;10(4):337–345. (In Russ.) doi: 10.17816/uroved44804.
13. Bui A.D., Sharma R., Henkel R., Agarwal A. Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility. *Andrologia.* 2018;50(8):e13012. doi: 10.1111/andr.13012.
14. Liang R., Ghaffari S. Stem cells, redox signaling, and stem cell aging. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(12):1902–1916. doi: 10.1089/ars.2013.5300.
15. Ni K., Steger K., Yang H., Wang H., Hu K., Zhang T., Chen B. A comprehensive investigation of sperm DNA damage and oxidative stress injury in infertile patients with subclinical, normozoospermic, and astheno-oligozoospermic clinical varicocele. *Andrology.* 2016;4(5):816–824. doi: 10.1111/andr.12210.
16. Gamidov S.I., Shatylo T.V., Bitsoev T.B., Gasanov N.G., Mammaev R.U. Reproductive function in males with recurrent varicocele. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;(4):176–181. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.4.176-181.
17. Depuydt C.E., Bosmans E., Zalata A., Schoonjans F., Comhaire F.H. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. *J Androl.* 1996;17(6):699–707. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9016401/>.
18. 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.
19. Oliveira P.F., Tomás G.D., Dias T.R., Martins A.D., Rato L., Alves M.G., Silva B.M. White tea consumption restores sperm quality in prediabetic rats preventing testicular oxidative damage. *Reprod Biomed Online.* 2015;31(4):544–556. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.06.021.
20. Sharma R., Harlev A., Agarwal A., Esteves S.C. Cigarette smoking and semen quality: A new meta-analysis examining the effect of the 2010 world health organization laboratory methods for the examination of human semen. *Eur Urol.* 2016;70(4):635–645. doi: 10.1016/j.eururo.2016.04.010.
21. Saleh R.A., Agarwal A., Kandirali E., Sharma R.K., Thomas A.J., Nada E.A. et al. Leukocytospermia is associated with increased reactive oxygen species production by human spermatozoa. *Fertil Steril.* 2002;78(6):1215–1224. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04257-1.
22. La Vignera S., Condorelli R.A., Balercia G., Vicari E., Calogero A.E. Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. *Asian J Androl.* 2013;15(2):221–225. doi: 10.1038/aja.2012.118.
23. Queiroz E.K., Weissmann W. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. *Cad Saude Publica.* 2006;22(3):485–493. doi: 10.1590/s0102-311x2006000300003.
24. Tiligada E. Chemotherapy: induction of stress responses. *Endocr Relat Cancer.* 2006;13(1):S115–S124. doi: 10.1677/erc.1.01272.
25. Manda K., Ueno M., Moritake T., Anzai K. Alpha-lipoic acid attenuates x-irradiation-induced oxidative stress in mice. *Cell Biol Toxicol.* 2007;23(2):129–137. doi: 10.1007/s10565-006-0137-6.
26. Desai N., Sharma R., Makker K., Sabanegh E., Agarwal A. Physiologic and pathologic levels of reactive oxygen species in neat semen of infertile men. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1626–1631. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.109.
27. Gatecka E., Jacewicz R., Mrowicka M., Florkowski A., Gatecki P. Antioxidative enzymes – structure, properties, functions. *Pol Merkuri Lekarski.* 2008;25(147):266–268. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19112846/>.
28. Peekar R., Abramsson L., Marklund S.L. Superoxide dismutase isoenzymes in human seminal plasma and spermatozoa. *Mol Hum Reprod.* 1997;3(12):1061–1066. doi: 10.1093/molehr/3.12.1061.
29. Yan L., Liu J., Wu S., Zhang S., Ji G., Gu A. et al. Seminal superoxide dismutase activity and its relationship with semen quality and SOD gene polymorphism. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(5):549–554. doi: 10.1007/s10815-014-0215-2.
30. Macanovic B., Vucetic M., Jankovic A., Stancic A., Buzadzic B., Garalejc E. 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.
31. Yeung C.H., Cooper T.G., De Geyter M., De Geyter C., Rolf C., Kamischke A., Nieschlag E. 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):835–839. doi: 10.1093/molehr/4.9.835.
32. Crisol L, Matorras R, Aspichueta F, Expósito A, Hernández M.L., Ruiz-Larrea M.B. 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):852–857. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.097.
 33. 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;8(6):616–627. doi: 10.1016/s1472-6483(10)61641-0.
 34. Mayorga-Torres B.J., Camargo M., Cadavid Á.P., Du Plessis S.S., Cardona Maya W.D. Are oxidative stress markers associated with unexplained male infertility? *Andrologia*. 2017;49(5). doi: 10.1111/and.12659.
 35. Zini A., San Gabriel M., Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage: A clinical perspective. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(8):427–432. doi: 10.1007/s10815-009-9345-5.
 36. Efremov E.A., Kasatonova E.V., Melnik Ja.I., Kastrikin Yu.V., Khizriev Kh.Z. The use of antioxidant therapy as preconceptual care in men. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(4):89–93. (In Russ.). doi: 10.17116/repro20182404189.
 37. Imamovic Kumalic S., Pinter B. Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Biomed Res Int*. 2014;2014:426951. doi: 10.1155/2014/426951.
 38. Alahmar A.T. The effects of oral antioxidants on the semen of men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Clin Exp Reprod Med*. 2018;45(2):57–66. doi: 10.5653/cerm.2018.45.2.57.
 39. Akmal M., Qadri J.Q., Al-Waili N.S., Thangal S., Haq A., Saloom K.Y. Improvement in human semen quality after oral supplementation of Vitamin C. *J Med Food*. 2006;9(3):440–442. doi: 10.1089/jmf.2006.9.440.
 40. El Sheikh M.G., Hosny M.B., Elshenoufi A., Elghamrawi H., Fayad A., Abdelrahman S. Combination of Vitamin E and clomiphene citrate in treating patients with idiopathic oligoasthenozoospermia: A prospective, randomized trial. *Andrology*. 2015;3(5):864–867. doi: 10.1111/andr.12086.
 41. Vahidinia A., Rahbar A.R., Shakoobi Mahmoodabadi M.M. Effect of astaxanthin, Vitamin E, and Vitamin C in combination with calorie restriction on sperm quality and quantity in male rats. *J Diet Suppl*. 2017;14(3):252–263. doi: 10.1080/19390211.2016.1211783.
 42. Walczak-Jedrzejowska R., Wolski J.K., Slowikowska-Hilczek J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent Eur J Urol*. 2013;66(1):60–67. doi: 10.5173/cej.2013.01.art19.
 43. Esteves S.C., Agarwal A. Novel concepts in male infertility. *Int Braz J Urol*. 2011;37(1):5–15. doi: 10.1590/s1677-55382011000100002.
 44. 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(1):122–129. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-122-129.
 45. Kopets R., Kuibida I., Chernyavskaya I., Cherepanov V., Mazo R., Fedevych V., Gerasymov S. Dietary supplementation with a novel L-carnitine multi-micronutrient in idiopathic male subfertility involving oligo-, astheno-, teratozoospermia: A randomized clinical study. *Andrology*. 2020;8(5):1184–1193. doi: 10.1111/andr.12805.
 46. Tsampoukas G., Khan M.F., Katsouri A., Akhter W., Moussa M., Deliveliotis K. et al. L-carnitine as primary or adjuvant treatment in infertile patients with varicocele. A systematic review. *Arch Ital Urol Androl*. 2020;92(3):263–267. doi: 10.4081/aiua.2020.3.263.
 47. Jacob R.A., Pianalto F.S., Agee R.E. Cellular ascorbate depletion in healthy men. *J Nutr*. 1992;122(5):1111–1118. doi: 10.1093/jn/122.5.1111.
 48. Thiele J.J., Friesleben H.J., Fuchs J., Ochsendorf F.R. Ascorbic acid and urate in human seminal plasma: determination and interrelationships with chemiluminescence in washed semen. *Human Reprod*. 1995;10(1):110–115. doi: 10.1093/humrep/10.1.110.
 49. 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):569–575. doi: 10.1111/j.1365-2605.2006.00700.x.
 50. Aguirre-Arias M.V., Velarde V., Moreno R.D. Effects of ascorbic acid on spermatogenesis and sperm parameters in diabetic rats. *Cell Tissue Res*. 2017;370(2):305–317. doi: 10.1007/s00441-017-2660-6.
 51. Geva E., Bartoov B., Zabudovsky N., Lessing J.B., Lerner-Geva L., Amit A. The effect of antioxidant treatment on human spermatozoa and fertilization rate in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*. 1996;66(3):430–434. doi: 10.1016/s0015-0282(16)58514-8.
 52. Suleiman S.A., Ali M.E., Zaki Z., El-Malik E., Nasr M. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl*. 1996;17(5):530–537. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8957697/>
 53. Comhaire F. The role of food supplementation in the treatment of the infertile couple and for assisted reproduction. *Andrologia*. 2010;42(5):331–340. doi: 10.1111/j.1439-0272.2009.01025.x.
 54. Gvozdková A., Kucharská J., Dubravický J., Mojto V., Singh R.B. 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.
 55. Balercia G., Buldregini E., Vignini A., Tiano L., Paggi F., Amoroso S. et al. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1785–1792. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.119.
 56. Safarinejad M.R. The effect of coenzyme Q 10 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.
 57. Mancini A., Conte G., Milardi D., De Marinis L., Littarru G. Relationship between sperm cell ubiquinone and seminal parameters in subjects with and without varicocele. *Andrologia*. 1998;30(1):1–4. doi: 10.1111/j.1439-0272.1998.tb01374.x.
 58. Atig F., Raffa M., Ali H.B., Abdelhamid K., Saad A., Ajina M. Altered antioxidant status and increased lipid per-oxidation in seminal plasma of tunisian infertile men. *J Hum Reprod Sci*. 2012;8(1):139–149. doi: 10.7150/ijbs.8.139.
 59. Flohé L. Selenium in mammalian spermiogenesis. *Biol Chem*. 2007;388:987–995. doi: 10.1515/BC.2007.112.
 60. Moslemi M.K., Tavanbakhsh S. Selenium-Vitamin E supplementation in infertile men: Effects on semen parameters and pregnancy rate. *Int J Gen Med*. 2011;4:99–104. doi: 10.2147/IJGM.S16275.
 61. Keskes-Ammar L., Feki-Chakroun N., Rebai T., Sahnoun Z., Ghozzi H., Hammami S. et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral Vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch Androl*. 2003;49(2):83–94. doi: 10.1080/01485010390129269.
 62. Favier A.E. The role of zinc in reproduction. Hormonal mechanisms. *Biol Trace Elem Res*. 1992;32:363–382. doi: 10.1007/BF02784623.
 63. Freedman L.P. Anatomy of the steroid receptor zinc finger region. *Endocr Rev*. 1992;13(2):129–145. doi: 10.1210/edrv-13-2-129.
 64. Arcaniolo D., Favilla V., Tiscione D., Pisano F., Bozzini G., Creta M. et al. Is there a place for nutritional supplements in the treatment of idiopathic male infertility? *Arch Ital Urol Androl*. 2014;86(3):164–170. doi: 10.4081/aiua.2014.3.164.
 65. Huang W.J., Lu X.L., Li J.T., Zhang J.M. Effects of folic acid on oligozoospermia with MTHFR polymorphisms in term of seminal parameters, DNA fragmentation, and live birth rate: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Andrology*. 2020;8(1):110–116. doi: 10.1111/andr.12652.
 66. Aarabi M., San Gabriel M.C., Chan D., Behan N.A., Caron M., Pastinen T. et al. High-dose folic acid supplementation alters the human sperm methylome and is influenced by the MTHFR C677T polymorphism. *Hum Mol Genet*. 2015;24(22):6301–6313. doi: 10.1093/hmg/ddv338.
 67. Herst P.M., Dalvai M., Lessard M., Charest P.L., Navarro P., Joly-Beauparlant C. et al. Folic acid supplementation reduces multigenerational sperm mRNA perturbation induced by in utero environmental contaminant exposure. *Environ Epigenet*. 2019;5(4):dvz024. doi: 10.1093/eep/dvz024.
 68. Najafipour R., Moghbelinejad S., Aleyasin A., Jalilvand A. Effect of B9 and B12 vitamin intake on semen parameters and fertility of men with MTHFR polymorphisms. *Andrology*. 2017;5(4):704–710. doi: 10.1111/andr.12351.
 69. Hosseiniabadi F., Jenabi M., Ghafarizadeh A.S., Yazdanihah S. The effect of vitamin B12 supplement on post-thaw motility, viability and DNA damage of human sperm. *Andrologia*. 2020;52(11):e13877. doi: 10.1111/andr.13877.
 70. Blomberg Jensen M., Nielsen J.E., Jørgensen A., Rajpert-De Meyts E., Kristensen D.M., Jørgensen N. et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod*. 2010;25(5):1303–1311. doi: 10.1093/humrep/deq024.
 71. Hammoud A.O., Meikle A.W., Peterson C.M., Stanford J., Gibson M., Carrell D.T. Association of 25-hydroxy-vitamin D levels with semen and hormonal parameters. *Asian J Androl*. 2012;14(6):855–859. doi: 10.1038/aja.2012.77.
 72. Shahraki Z., Mojahed B.S., Shahraki A. Comparison of vitamin D levels in fertile and infertile men. *Maedica (Bucur)*. 2020;15(1):96–98. doi: 10.26574/maedica.2020.15.1.96.
 73. Kalinina S.N., Startsev V.Y., Vydrin P.S., Zamyatnin S.A., Gonchar I.S. Treatment and prevention of reproductive disorders, oxidative stress in male idiopathic infertility. *Farmakologiya & farmakoterapiya = Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2020;2(2):72–80. (In Russ.). doi: 10.46393/2713-2129_2020_2-80.

Вклад авторов

Концепция статьи – Шатылко Т.В., Гамидов С.И.

Написание текста – Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Гасанов Н.Г., Гамидов Р.С.

Обзор литературы – Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г., Гамидов Р.С.

Перевод на английский – Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Гамидов Р.С.

Редактирование – Шатылко Т.В., Гамидов С.И.

Contribution of authors*Concept of the article* – Taras V. Shatylko, Safail I. Gamidov*Text development* – Taras V. Shatylko, Alina Yu. Popova, Natig G. Gasanov, Ruslan S. Gamidov*Literature review* – Taras V. Shatylko, Natig G. Gasanov, Ruslan S. Gamidov*Translation into English* – Taras V. Shatylko, Alina Yu. Popova, Ruslan S. Gamidov*Editing* – Taras V. Shatylko, Safail I. Gamidov**Информация об авторах:**

Гамидов Сафар Израилович, д.м.н., заведующий отделением андрологии и урологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; safargamidov@yandex.ru

Шатылко Тарас Валерьевич, к.м.н., врач-уролог отделения андрологии и урологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; SPIN-код: 4129-3649; dialectic.law@gmail.com

Попова Алина Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения андрологии и урологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Alina-dock@ya.ru

Гасанов Натиг Гасанович, врач-уролог, андролог отделения урологии и андрологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; natiqhasan@gmail.com

Гамидов Руслан Сафарович, студент 6-го курса, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; docand2015@yandex.ru

Information about the authors:

Safail I. Gamidov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Andrology and Urology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Urology and Operative Nephrology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; safargamidov@yandex.ru

Taras V. Shatylko, Cand. Sci. (Med.), Urologist of the Department of Andrology and Urology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; dialectic.law@gmail.com

Alina Yu. Popova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of the Department of Andrology and Urology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Alina-dock@ya.ru

Natig G. Gasanov, Urologist, Andrologist of the Department of Andrology and Urology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; natiqhasan@gmail.com

Ruslan S. Gamidov, sixth-year student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; docand2015@yandex.ru