

Роль антиоксидантов в улучшении параметров эякулята и клинических исходов у бесплодных пар

Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, С.С. Красняк

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Сведения об авторе:

Ефремов Е.А. – д.м.н., зав. отд. андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail: konfandrology@rambler.ru

Kasatonova E.V. – Dr. Sc., Head of the department of andrology and human reproduction of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: konfandrology@rambler.ru

Касатонова Е.В. – младший научный сотрудник отд. андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail: kasatonova@yandex.ru

Krasnyak S.S. – associate scientist of the department of andrology and human reproduction of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: kasatonova@yandex.ru

Красняк С.С. – младший научный сотрудник отд. андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; e-mail: krasnyakss@mail.ru

Krasnyak S.S. – associate scientist of the department of andrology and human reproduction of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: krasnyakss@mail.ru

Не вызывает сомнений тот факт, что отцовский геном имеет решающее значение для нормального оплодотворения и эмбриогенеза. В настоящее время каждая шестая пара в развитых странах испытывает трудности с зачатием и доля мужского фактора составляет около 50% случаев [1]. Литература по андрологии изобилует доказательствами повреждения морфологии сперматозоидов и нарушения других их функций в условиях окислительного стресса [1–3]. Повреждение ДНК сперматозоидов связано с высоким уровнем активных форм кислорода (АФК), обнаруживаемых в сперме у 25% бесплодных мужчин [4]. Окислительный стресс и повреждение ДНК сперматозоидов связывают с увеличением сроков достижения беременности, нарушением эмбрионального развития, увеличением числа выкидышей, наличием хронических болезней у потомства, в том числе детских онкологических заболеваний [2]. Этиология повреждения ДНК спермы является многофакторной и может быть связана с внутренними и внешними причи-

нами. Внутренние факторы включают дефицит протаминов, ведущий к неправильной компактизации ДНК, чрезмерное количество АФК и незавершенный апоптоз; внешние факторы включают воздействие окружающей среды, химиотерапию и факторы образа жизни [3–5].

В ходе аэробного метаболизма сперматозоидов вырабатываются различные активные формы кислорода, потенциально опасные для мембран, в которых высоко содержание полиненасыщенных жирных кислот, тем самым запускается каскад реакций перекисного окисления липидов [6,7]. Сперматозоиды чрезвычайно уязвимы для окислительного стресса, который вызывает потерю целостности мембраны, в результате чего увеличивается клеточная проницаемость, происходит инактивация ферментов, возникают структурные повреждения ДНК и клеточный апоптоз. Перекисное окисление липидов общепризнано связано с уменьшением подвижности сперматозоидов и уменьшением их концентрации. Длительность временного периода, в течение которого происходит повреждение ДНК до сих пор остается

предметом дискуссий, вероятно, основной объем повреждений происходит во время созревания сперматозоидов в придатке, и именно в этот период сперматозоиды наиболее подвержены влиянию АФК [8].

Параметры окислительного стресса в эякуляте мужчин с идиопатическим бесплодием значительно выше, чем у фертильных мужчин [9]. Также отмечается выраженная корреляция между уровнем окислительного стресса и фрагментацией ДНК сперматозоидов [9,10]. Для того чтобы оценить клиническую ценность фрагментации ДНК сперматозоидов, важно определить ее взаимосвязь с исходами беременностей [11,12]. Небольшое количество исследований показало, что при высоком уровне фрагментации ДНК (превышающем 30%) вероятность естественного зачатия или внутриматочной инсеминации (ВИ) близка к нулевой [13,14]. При оценке результатов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) авторами получены сходные данные: показатели достижения беременности в программе ЭКО коррелируют с увеличением индекса фрагментации ДНК сперматозоидов. При сравнении результатов ЭКО и ИКСИ

(Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку – Intra Cytoplasmic Sperm Injection) показано, что уровень поврежденный ДНК оказывает незначительное влияние на исходы беременности, это связывают с тщательным отбором сперматозоидов и эмбрионов в цикле ИКСИ [14]. Следует отметить, что в ряде исследований также отмечена связь невынашивания беременности после ЭКО или ИКСИ при использовании эякулята с высоким уровнем повреждений ДНК [12]. Высокий уровень фрагментации ДНК непосредственно не влияет на темпы фертилизации, поскольку эмбриональный геном начинает экспрессию на стадии 4-8 клеток. Поэтому при оплодотворении спермой с высоким уровнем поврежденный ДНК сперматозоидов может быть большее количество клинических последствий на более поздних стадиях эмбрионального развития (то есть, бластоцисты), чем можно частично объяснить потерю беременности при использовании ЭКО и ИКСИ [12]. Современные исследования демонстрируют, что наибольшую диагностическую значимость оценка степени фрагментации ДНК имеет у пар с привычным невынашиванием или идиопатическим мужским фактором бесплодия [12,14].

Семенная плазма фертильных мужчин в норме богата антиоксидантами, которые поддерживают, защищают и питают сперматозоиды, контролируя повреждающее действие АФК. Система антиоксидантной защиты мужского репродуктивного тракта состоит из ферментов, таких как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза, и высоких уровней неферментативных антиоксидантов – микроэлементов и тиоловых групп, действующих как ингибиторы перекисного окисления липидов. Таким образом, перекисное повреждение сперматозоидов зависит не только от избыточной продукции АФК, но и от целостности всей антиокси-

дантной системы семенной плазмы [9,15].

Антиоксиданты поступают в организм мужчины алиментарно при потреблении сбалансированной пищи, равномерно распределяются в организме и участвуют в поддержании гомеостаза [16]. Однако, если один или несколько вредных факторов воздействует на организм периодически или регулярно, нарушается тонкий баланс и происходит избыточное накопление АФК или недостаточное поступление антиоксидантов. К негативным факторам, которым регулярно подвергается организм мужчины, можно отнести влияние внешней среды, экологическую обстановку, курение, алкоголь, кофеин, скудную и обедненную микроэлементами диету, малоподвижный образ жизни, ожирение, стресс и хронические заболевания [17].

Во всех случаях мужского фактора бесплодия и при прегравидной подготовке пациентам следует рекомендовать антиоксиданты в качестве первой линии терапии до проведения каких-либо лечебных мероприятий. Применение антиоксидантов для уменьшения негативного влияния окислительного стресса было предметом множества клинических исследований в течение последних десятилетий, которые единодушно и последовательно показывают снижение уровня окислительного стресса и фрагментации ДНК сперматозоидов при применении разнообразных антиоксидантов [9-15].

Целостность ДНК также является важным фактором успеха искусственного оплодотворения и нормального развития эмбриона, плода и ребенка. Контроль фрагментации ДНК сперматозоидов все чаще используется для улучшения результатов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [18]. Данные свидетельствуют о том, что прием антиоксидантных добавок субфертильными мужчинами может повышать частоту наступле-

ния беременности и живорождения в парах, участвующих в программах ВРТ [19].

Так, L-карнитин является антиоксидантом, который влияет на подвижность сперматозоидов, повышает уровень клеточной энергии в митохондриях, защищает мембраны сперматозоидов и ДНК от индуцированного активными формами кислорода апоптоза [20,21]. L-карнитин естественным образом присутствует в придатке яичка и семенной плазме, обуславливая поддержку подвижности сперматозоидов и их созревания [22].

Известно, что созревание сперматозоидов происходит под влиянием секрета вспомогательных половых желез: придатков, предстательной железы, семенных пузырьков. Физиологическая роль придатка яичка заключается в его действии на метаболизм сперматозоидов посредством множества соединений, секретируемых эпителием. Среди них выделяется L-карнитин, который накапливается в форме свободного и ацетилированного L-карнитина и используется сперматозоидами для β -окисления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, являющихся основными переносчиками ацильной группы к митохондриальному коферменту А [22,23]. Установлено, что карнитин также действует на ДНК клетки и мембраны, защищая их от повреждения свободными кислородными радикалами. Нарушение функции придатка яичка может приводить к снижению количественных, качественных и функциональных показателей эякулята: концентрации, морфологии, подвижности сперматозоидов; нарушению акросомальной реакции; образованию антиспермальных антител [24].

Показано, что при приеме L-карнитина улучшается качество и функционирование сперматозоидов [25]. В исследовании А. Zorpfgen и соавт. изучалось содержание карнитина у бесплодных мужчин с нормозооспермией и у лиц фер-

тильной контрольной группой. Было установлено, что у мужчин, страдающих бесплодием, понижено количество свободного (295 против 521 мкмоль/л; $p < 0,001$) и общего (513 против 743 мкмоль/л; $p < 0,001$) карнитина [26]. М. Costa и соавт. наблюдали влияние антиоксиданта, принимаемого в качестве ежедневной пероральной добавки у пациентов с астенозооспермией и отметили значительное увеличение общего количества сперматозоидов и их подвижности [22]. G. Cavallini и соавт. наблюдали уменьшение частоты анеуплоидий и улучшение морфологии сперматозоидов у мужчин с выраженной идиопатической олигоастенотератозооспермией (ОАТ-синдром). В этом исследовании количество биохимических беременностей, клинических беременностей и родов были значительно выше у больных, принимавших L-карнитин [27].

G. Vitali и соавт. изучали эффективность перорального приема 3 г L-карнитина в день в течение трех месяцев у 47 пациентов. Критериями включения в данное исследование были молодой возраст, бесплодие в течение, по крайней мере, двух лет и идиопатическая астенозооспермия в качестве причины бесплодия. В конце терапевтического периода приблизительно у 80% пациентов наблюдалось повышение уровня подвижности сперматозоидов до уровня, почти соответствующего уровню этого показателя в контрольной группе, включающей 110 фертильных доноров, и превышающего нижний стандарт ВОЗ [28].

Еще один мощнейший антиоксидант – Астаксантин – каротиноид, имеющий по сравнению с бета-каротином два дополнительных атома кислорода на каждом из шестичленных колец. Поскольку астаксантин содержит кислород, он относится к ксантофиллам.

Источником астаксантина служат рыбы семейства лососевых, крилевое масло, микроскопические водоросли, дрожжи. За последние

несколько десятилетий многочисленные исследования описали биологические функции и клинические преимущества применения астаксантина, особенно в качестве защиты от окисления АФК [29-32]. В связи с антиоксидантной способностью и другими полезными качествами управление контролем пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США в 1999 г. одобрило применение астаксантина в виде нутрицевтиков и он был рекомендован для улучшения качества спермы.

В двойном слепом рандомизированном исследовании 30 мужчин, находящиеся в бесплодном браке без выявленного женского фактора, получали в течение 12 месяцев традиционное лечение в соответствии с рекомендациями ВОЗ. У 11 человек к стандартному лечению был добавлен Астаксантин 16 мг/сут, 19 получали плацебо. Были оценены эффекты лечения на параметры спермы, АФК, тест проникновения ооцитов, сывороточный уровень гормонов, включая тестостерон, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликуло-стимулирующий гормон (ФСГ) и ингибин В и количество спонтанных беременностей при внутриматочной инсеминации. В группе астаксантина уровни АФК и ингибина В значительно снизились, а линейная скорость сперматозоидов возросла. Результаты теста свободного проникновения с ооцитами хомьяка имели тенденцию к улучшению в группе астаксантина в отличие от группы плацебо, хотя и не достигли статистической значимости. Вероятность достижения беременности была ниже в группе плацебо (10,5% всего и 3,6% на 1 цикл инсеминации, соответственно) по сравнению с группой астаксантина (54,5% всего и 23,1% на 1 цикл инсеминации, $p = 0,028$; $p = 0,036$). Тот факт, что эти беременности произошли в течение трех месяцев после начала приема астаксантина, среди пар со средней продолжительностью бесплодия более 20 месяцев, наводит на мысль о причинной

связи наступления беременности с назначением антиоксидантов. Такой быстрый эффект связан с улучшением функциональной способности сперматозоидов, а не с изменениями стандартных параметров.

Функциональное улучшение сперматозоидов может быть связано с уменьшением АФК в результате повышения линейной скорости и уменьшения повреждения ДНК. Были зарегистрированы изменения фосфолипидного состава мембраны сперматозоидов при антиоксидантной терапии, улучшающие текучесть мембраны, что может объяснить более высокую реакционную способность сперматозоидов по данным теста на проникновение сперматозоида в яйцеклетку. Небольшое количество случаев, включенных в это исследование, не позволяет оценить положительный эффект астаксантина на продукцию АФК. Несмотря на то, что в сыворотке крови уровень ФСГ остался неизменным в обеих группах, а концентрация тестостерона имела тенденцию к увеличению, концентрация ингибина В значительно снизилась в группе астаксантина. Это говорит о том, что снижение нагрузки АФК может уменьшить секрецию ингибина В в клетках Сертоли, независимо от концентрации сперматозоидов в эякуляте. Таким образом, чрезмерная продукция АФК, возможно, вызвала нарушение секреции ингибина В у субфертильных мужчин. С другой стороны, было документально подтверждено, что эстрогены усиливают секрецию ингибина В клетками Сертоли *in vitro*. Высокий уровень ингибина В может вызвать как прямое подавление сперматогенеза и косвенное влияние через сокращение обратной связи секреции ФСГ гипофизом. Взятые вместе, эти наблюдения поддерживают гипотезу, что клетки Сертоли при избытке эстрогенов и перегрузке АФК могут поддерживать нарушение сперматогенеза. Кроме того, АФК оказывает окислительное повреждение на мембраны сперматозоидов, ДНК

и митохондриальную активность [33].

Последние исследования также показали, что астатаксин восстанавливал стероидогенез в клетках Лейдига за счет снижения образования АФК, достоверно повысился уровень прогестерона и тестостерона в группе терапии с длительным его поддержанием [34]. Обнадёживающие данные получены в экспериментальной модели на животных с высокожирной диетой. В группе астаксантина подвижность сперматозоидов была значительно выше при диете с ограничением или, наоборот, высоким содержанием жиров. Гистологическое исследование показало значительное увеличение числа сперматогоний по сравнению с тремя другими группами ($p < 0,05$) [35].

Другим важнейшим антиоксидантом и незаменимым микроэлементом является цинк (Zn). Он входит в группу так называемых эссенциальных или незаменимых микроэлементов наряду с железом, йодом, медью, селеном, марганцем и др. Цинк — один из наиболее важных микроэлементов, обеспечивающих нормальное функционирование мужской репродуктивной системы, поскольку он запускает и поддерживает процессы производства тестостерона и активизирует сперматогенез [36].

Цинк, который является компонентом эякулята и секрета предстательной железы, имеет особое значение для нормального функционирования органов мужской половой системы. Он участвует в регуляции активности ферментов спермоплазмы, играя роль как активатора, так и ингибитора и способствует процессам коагуляции и разжижения эякулята [37].

Применение препаратов цинка приводит к повышению концентрации и подвижности сперматозоидов [38]. Этот же эффект отмечен и при включении цинка в комплексное лечение хронических простатитов. Цинк включается в программы эмпирического лечения субфертиль-

ных супружеских пар. Получаемый в ряде случаев положительный эффект объясняется антиоксидантным действием цинка – активацией глутатионпероксидазы сперматозоидов. Достаточная активность этого фермента обеспечивает нормальное созревание и подвижность сперматозоидов. Кроме того, глутатионпероксидаза важна и для формирования яйцеклетки, так как способствует нормальному протеканию процесса овуляции, и, в частности, нормализации физиологической атрезии фолликулов. После оплодотворения этот фермент важен для формирования ядра ооцита [39].

Тяжелый и умеренный дефицит цинка у мужчин ассоциирован с гипогонадизмом. С помощью кросс-секционного анализа изучалась связь уровня сывороточного тестостерона с внутриклеточным уровнем цинка у 40 здоровых мужчин в возрасте от 20 до 80 лет. У 4-х здоровых мужчин (средний возраст $27,5 \pm 0,5$ лет) уровень сывороточного тестостерона измерялся как при нормальном поступлении цинка, так и на фоне пограничного дефицита цинка, вызванного ограничением его алиментарного поступления. Также измерялся уровень тестостерона у 9 пожилых мужчин (средний возраст 64 ± 9 лет) с пограничным дефицитом цинка в течение 3-6 месяцев до и после кратковременного восполнения его глюконатом цинка $reg os$ (459 ммоль в день). В кросс-секционном исследовании уровень сывороточного тестостерона достоверно коррелировал с уровнем внутриклеточного цинка (цинк лимфоцитов – тестостерон сыворотки: $r=0,43$; $p=0,006$; цинк гранулоцитов – тестостерон сыворотки: $r=0,30$; $p=0,03$.) Ограничение алиментарного поступления цинка у здоровых молодых мужчин приводило к достоверному снижению уровня сывороточного тестостерона к 20-й неделе с начала ограничения (стартовый средний уровень – $39,9 \pm 7,1$ нмоль/л; уровень на 20-й недели – $10,6 \pm 3,6$ нмоль/л;

$p=0,005$). Восполнение дефицита цинка у погранично-дефицитных пожилых людей (без существенных патологий) в течение шести месяцев приводило к достоверному повышению уровня сывороточного тестостерона с $8,3 \pm 6,3$ до $16,0 \pm 4,4$ нмоль/л ($p=0,02$). Таким образом, исследователи пришли к заключению, что у здоровых мужчин цинк играет важную роль в регуляции сывороточного уровня тестостерона [40].

Еще одним уникальным биоактивным веществом, благотворно воздействующим на симптомы гипогонадизма и репродуктивную функцию, является "Мака" (обобщающее слово для обозначения растений Мака перуанская, рода Горняков и семейства Капустных). В это семейство входят крестоцветные овощи, такие как брокколи, цветная капуста, зелень, и горчица. Маку выращивают исключительно в одной высотной области Перу, где она исторически используется в качестве компонента, повышающего фертильность [41].

Корень маки оказывает накопительный либидостимулирующий эффект, с усилением эффективности при повторном приеме и вне зависимости от времени сексуальной активности. В исследовании здоровые мужчины, принимавшие 1,5 г или 3 г маки ежедневно, отметили (субъективно) увеличение либидо на 24,4%, 40%, и 42,2% через 4, 8 и 12 недель приема препарата, соответственно. В этом же исследовании отмечено увеличение либидо на 16,6% к 4-ой неделе при приеме плацебо [42]. Этот эффект афродизиака также было отмечено у опытных здоровых спортсменов при приеме 2 г экстракта маки (концентрация 5 к 1) в течение двух недель отмечено увеличение баллов по шкале сексуальной активности (опросник сексуального желания) [43,44]. A.F. Zenico T Cicero и соавт. разделили мужчин со средней степенью эректильной дисфункции на 2 группы – прием Маки (2400 мг) и плацебо. В обеих группах больных отмечено значительное улучшение показателей по шкале МИЭФ-5 (междуна-

родный индекс эректильной функции), но наблюдаемая степень улучшения в группе маки была значительно выше, чем в группе с плацебо. Мака оказалась более эффективной у мужчин, с низкими баллами по шкале МИЭФ-5 [45].

Также G.Gonzales и соавт. при исследовании установили дозозависимое уменьшение размера предстательной железы и предположили участие глюкозинолатов, (активного ингредиента Маки) в подавлении роста предстательной железы. Несмотря на то, что красная мака вызывает уменьшение размера предстательной железы больше, чем другие типы маки, похоже, что этот механизм не связан с содержанием бензилового глюкозинолата, так как это содержание существенно не отличается между экотипами [46].

В исследовании с повреждением яичек, вызванных воздействием свинца, крысам добавляли в корм ацетат свинца в дозировках 0,8, 16 и 24 мг/кг веса животных в течение 35 дней, а мака была введена на 18 день.

Было показано, что употребление 2,2 г маки на 1 кг массы тела в день вызывало уменьшение объемного веса семенных пузырьков, наблюдаемое при воздействии свинца, сохраняя удельный вес яичек [47]. Исследования S. Yüca и соавт. выявили, что черная мака из всех экотипов оказывает наиболее благоприятное воздействие на сперматогенез. Сравнительное исследование различных экстрактов черной маки в течение 7 дней показало, что этилацетат, содержащийся в растении, является наиболее эффективным в повышении суточной выработки сперматозоидов, а экстракт хлороформа способствует повышению количества сперматозоидов в семявыносящих протоках [48]. В целом, оба компонента растения были одинаково эффективны в повышении количества сперматозоидов в придатках. Улучшение качества эякулята наблюдалось в 1-й день использования добавок у крыс, а увеличение количества сперматозоидов не зависело от объема эякулята [49-50]. Это, по всей видимости, связано

с инициацией усиления сперматогенеза [51,52]. Мака также может предотвращать подавление сперматогенеза и снижение количества сперматозоидов даже при воздействии свинца [47]. Эти подтвержденные исследованиями результаты объясняют, почему мака имеет такую впечатляющую историю использования [47-52].

На основании данных множества исследований можно сделать вывод о том, что комплексный препарат, содержащий цинк, астаксантин, экстракт маки перуанской может быть рекомендован к использованию в качестве средства первой линии эмпирической терапии мужского фактора бесплодия. По своему составу он в достаточной степени будет универсальным для того, чтобы максимально широко воздействовать на поврежденные звенья сперматогенеза. Такой препарат будет являться эффективным и безопасным средством лечения инфертильности и патоспермий различных типов с высокой степенью достоверности полученных результатов. ■

Ключевые слова: мужское бесплодие, патоспермия, оксидативный стресс, антиоксиданты.

Key words: male infertility, pathospermia, oxidative stress, antioxidants.

Резюме:

Фрагментация ДНК сперматозоидов является важным фактором в этиологии мужского бесплодия. Тем не менее, данный анализ по-прежнему не используется как рутинный метод оценки мужской фертильности. Как было показано в ряде исследований, мужчины с высоким уровнем фрагментации ДНК имеют значительно более низкие шансы на зачатие естественным путем или с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий, таких как внутриматочная инсеминация и ЭКО. В идеале, фрагментация ДНК должна быть сведена к минимуму, где это возможно. Окислительный стресс является основной причиной фрагментации ДНК в сперматозоидах. Эндогенные и экзогенные факторы, способствующие окислительному стрессу обсуждаются и во многих случаях легко контролируются. Пероральные антиоксиданты играют важную защитную роль, т.к. хотя бы хрупкое равновесие восстановительно-окислительных реакций требуется для нормального созревания и функционирования гамет, а также оплодотворения. Снижение окислительного стресса и комплексный подход может улучшить шансы пары на зачатие естественным путем или с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Источники окислительного стресса должны быть тщательно изучены у мужчин с высоким уровнем фрагментации ДНК и модифицированы в тех случаях, где это возможно.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

The role of the antioxidants in improving the parameters of ejaculate and clinical outcomes in infertile couples

E.A. Efremov, E.V. Kasatonova, S.S. Krasnyak

Fragmentation of spermatozoa's DNA is an important factor in the etiology of male infertility. Nevertheless, this analysis is still not used as a routine method for assessing male fertility. It has been shown by Ruvolo et al. that men with a high level of DNA fragmentation have significantly lower chances to conceive naturally or with assisted reproductive technologies such as intrauterine insemination and IVF. Ideally, DNA fragmentation should be kept to a minimum where possible. Oxidative stress is the main cause of DNA fragmentation in spermatozoa. Endogenous and exogenous factors contributing to oxidative stress are discussed, and in many cases are easily controlled. Oral antioxidants play an important protective role, although the delicate balance of redox reactions is required for normal maturation and functioning of gametes, as well as fertilization. Reducing oxidative stress and a complex approach can improve a couple's chances to conceive naturally or with assisted reproductive technologies. Sources of oxidative stress should be carefully studied in men with a high level of DNA fragmentation and modified where possible.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Ioannou D, Miller D, Griffin DK, Tempest HG. Impact of sperm DNA chromatin in the clinic. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(2):157-166. DOI:10.1007/s10815-015-0624-x.
- MacLeod J. The role of oxygen in the metabolism and motility of human spermatozoa. *Am J Physiol*. 1943;138:512-518.
- Aitken RJ, De Iulius GN, McLachlan RI. Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line. *Int J Androl* 2009;32:46-56. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00943.x.
- Zini A, Libman J. Sperm DNA damage: clinical significance in the era of assisted reproduction. *CMAJ*. 2006;175(5):495-500. DOI: 10.1503/cmaj.060218
- Rathke C, Baarends WM, Awe S, Renkawitz-Pohl R.. Chromatin dynamics during spermiogenesis. *Biochim Biophys Acta*.2014;1839(3):155-68. DOI: 10.1016/j.bbagr.2013.08.004
- Cocuzza M, Sikka SC, Athayde KS, Agarwal A. Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence based analysis. *Int Braz J Urol* 2007;33:603-21.
- Lenzi A, Gandini L, Picardo M, Tramer F, Sandri G, Panfilo E. Lipoperoxidation damage of spermatozoa polyunsaturated fatty acids (PUFA): scavenger mechanisms and possible scavenger therapies. *Front Biosci*. 2000;5:E1-E15.
- Tarozzi N, Bizzaro D, Flamigni C, Borini A. Clinical relevance of sperm DNA damage in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2007;14(6):746-57.
- Garrido N, Meseguer M, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Pro-oxidative and anti-oxidative imbalance in human semen and its relation with male fertility. *Asian J Androl*. 2004; 6: 59-65.
- Aktan G, Dogru-Abbasoglu S, Kucukgergin C, Kadioglu A, Ozdemirler-Erata G, Kocak-Toker N. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk? *Fertil Steril* 2013;99(5):1211-5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.045
- Erenpreiss J, Spano M, Erenpreisa J, Bungum M, Giwercman A. Sperm chromatin structure and male fertility: biological and clinical aspects. *Asian J Androl* 2006;8(1):11-29. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2006.00112.x
- Zini A. Are sperm chromatin and DNA defects relevant in the clinic? *Syst Biol Reprod Med* 2011;57(1-2):78-85. DOI: 10.3109/19396368.2010.515704
- Ruvolo G, Fattouh RR, Bosco L, Brucculeri AM, Cittadini E. New molecular markers for the evaluation of gamete quality. *J Assist Reprod Genet* 2013;30(2):207-12. DOI: 10.1007/s10815-013-9943-y.
- Erenpreiss J, Spano M, Erenpreisa J, Bungum M, Giwercman A. Sperm chromatin structure and male fertility: biological and clinical aspects. *Asian J Androl* 2006;8(1):11-29. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2006.00112.x.
- Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health* 2014;32(1):1-17. DOI: 10.5534/wjmh.2014.32.1.1..
- Gupta S, Malhotra N, Sharma D, Chandra A, Ashok A Oxidative stress and its role in female infertility and assisted reproduction: clinical implications. *Fertil Steril* 2(4):147-164.
- Abad C, Amengual MJ, Gosálvez J, Coward K, Hannaoui N, Benet J, et al. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA. *Andrologia* 2013;45(3):211-216. DOI: 10.1111/and.12003
- Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K et al. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod*. 1999 Apr; 14(4):1039-1049.
- Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub2
- Abd-Allah AR, Helal GK, Al-Yahya AA, Aleisa AM, Al-Rejaie SS, Al-Bakheet SA. Pro-inflammatory and oxidative stress pathways which compromise sperm motility and survival may be altered by L-carnitine. *Oxid Med Cell Longev* 2009;2:73-81.
- Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, Said TM. Role of antioxidants in treatment of male infertility: An overview of the literature. *Reprod. Biomed Online* 2004;8:616-627.
- Costa M, Canale D, Filicori M, D'Addio S, Lenzi A. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: A multicenter study. *Andrologia* 1994;26:155-159.
- Moncada ML, Vicari E, Cimino C, Calogero AE, Mongioi A, D'Agata R. Effects of acetyl-carnitine treatment in oligoasthenospermic patients. *Acta Eur Fertil* 1992;23(5):221-224.
- Micic S, Lalic N, Nale DJ. Effects of L-carnitine on sperm motility and number in infertile men [abstract]. *Fertil Steril* 1998;70(3 suppl 1):S12.
- Comhaire F, Mahmoud A. The role of food supplements in the treatment of the infertile man. *Reprod Biomed Online* 2003;7:385-391.
- Zopfgen A., Priem F, Sudhoff F, Jung K, Lenk S, Loening SA, et al. Relationship between semen quality and the seminal plasma components carnitine, alpha-glucosidase, fructose, citrate and granulocyte elastase in infertile men compared with normal population. *Hum Reprod* 2000;15:840-845
- Cavallini G, Magli MC, Crippa A, Ferraretti AP, Gianaroli L. Reduction in sperm aneuploidy levels in severe oligoasthenoteratospermic patients after medical therapy: a preliminary report. *Asian J Androl* 2012;14(4):591-8. DOI: 10.1038/aja.2012.23
- Vitali G, Parente R, Melotti C. Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results. *Drugs Exp Clin Res* 1995; 21:157-159.
- Yuan JP, Peng J, Yin K, Wang JH. Potential health-promoting effects of astaxanthin: A high-value carotenoid mostly from microalgae. *Mol Nutr Food Res* 2011;55:150-165. DOI: 10.1002/mnfr.201000414.
- Lu YP, Liu SY, Sun H, Wu XM, Li JJ, Zhu L. Neuroprotective effect of astaxanthin on H2O2-induced neurotoxicity in vitro and on focal cerebral ischemia in vivo. *Brain Res* 2010;1360:40-48. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.09.016.
- Bolin AP, Macedo RC, Marin DP, Barros MP, Otton R. Astaxanthin prevents in vitro auto-oxidative injury in human lymphocytes. *Cell Biol Toxicol* 2010;26:457-467. DOI: 10.1007/s10565-010-9156-4.
- Fassett JG, Coombes JS. Astaxanthin in cardiovascular health and disease. *Molecules* 2012;17:2030-2048. DOI: 10.3390/molecules17022030.
- Comhaire FH, El Garem Y, Mahmoud A, Eertmans F, Schoonjans F. Combined conventional/antioxidant "Astaxanthin" treatment for male infertility: a double blind, randomized trial. *Asian J Androl*. 2005 Sep;7(3):257-62. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2005.00047.x
- Wang YJ, Lee YJ, Chou MC, Chang R, Chiu CH, Liang YJ, et al. Astaxanthin protects steroidogenesis from hydrogen peroxide-induced oxidative stress in mouse Leydig cells. *Mar Drugs*. 2015 Mar 16;13(3):1375-88. DOI: 10.3390/md13031375..
- Mohammadi Roushandeh A, Salehi I, Mortazavi M. Protective effects of restricted diet and antioxidants on testis tissue in rats fed with high-fat diet. *Iran Biomed J* 2015;19(2):96-101. DOI: 10.6091/ibj.1398.2015
- Egwurugwu JN, Ifeidi CU, Uchefuna RC, Ezeokafor EN, Alagwu EA. Effects of zinc on male sex hormones and semen quality in rats. *Niger J Physiol Sci* 2013 Jun 30;28(1):17-22.
- Prasad AS. Zinc deficiency. *BMJ*. 2008;326:409-410. DOI: 10.1136/bmj.326.7386.409
- Kumar N, Verma RP, Singh LP, Varshney VP, Dass RS. Effect of different levels and sources of zinc supplementation on quantitative and qualitative semen attributes and serum testosterone level in crossbred cattle (Bos indicus x Bos taurus) bulls. *Reprod Nutr Dev* 2006;46 (6):663-675. DOI: 10.1051/rnd:2006041
- Taravati A, Tohidi F. Association between seminal plasma zinc level and asthenozoospermia: a meta-analysis study. *Andrologia* 2016;48(6):646-53. DOI: 10.1111/and.12494.
- Prasad AS, Mantzoros CS, Beck FW, Hess JW, Brewer GJ. Zinc status and serum testosterone levels in healthy adults. *Nutrition* 1996;12(5):334-8.
- Gonzales GF. Ethnobiology and Ethnopharmacology of *Lepidium meyenii* (Maca), a Plant from the Peruvian Highlands. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:193496. DOI: 10.1155/2012/193496.
- Gonzales GF, Córdova A, Vega K, Chung A, Villena A, Góñez C, et al. Effect of *Lepidium meyenii* (MACA) on sexual desire and its absent relationship with serum testosterone levels in adult healthy men. *Andrologia* 2002;34(6):367-72.
- Spector IP, Carey MP, Steinberg L. The sexual desire inventory: development, factor structure, and evidence of reliability. *J Sex Marital Ther* 1996;22(3):175-90. DOI: 10.1080/00926239608414655.
- Stone M, Ibarra A, Roller M, Zangara A, Stevenson E. A pilot investigation into the effect of maca supplementation on physical activity and sexual desire in sportsmen. *J Ethnopharmacol* 2009;126(3):574-6. DOI: 10.1016/j.jep.2009.09.012.
- Zenico T Cicero AF, Valmorri L, Mercuriali M, Bercovich E. Subjective effects of *Lepidium meyenii* (Maca) extract on well-being and sexual performances in patients with mild erectile dysfunction: a randomised, double-blind clinical trial. *Andrologia* 2009;41(2):95-99. doi: 10.1111/j.1439-0272.2008.00892.x.
- Gonzales GF, Vasquez V, Rodriguez D, Maldonado C, Mormontoy J, Portella J, et al Effect of two different extracts of red maca in male rats with testosterone-induced prostatic hyperplasia. *Asian J Androl* 2007;9(2):245-51. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2007.00228.x
- Rubio J, Riqueros MI, Gasco M, Yucra S, Miranda S, Gonzales GF. *Lepidium meyenii* (Maca) reversed the lead acetate induced -- damage on reproductive function in male rats. *Food Chem Toxicol* 2006;44(7):1114-22. DOI: 10.1016/j.fct.2006.01.007
- Yucra S, Gasco M, Rubio J, Nieto J, Gonzales GF. Effect of different fractions from hydroalcoholic extract of Black Maca (*Lepidium meyenii*) on testicular function in adult male rats. *Fertil Steril* 2008;89(5 Suppl):1461-7 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.052
- Gonzales GF, Nieto J, Rubio J, Gasco M. Effect of Black maca (*Lepidium meyenii*) on one spermatogenic cycle in rats. *Andrologia* 2006;38(5):166-72. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2006.00733.x
- Gasco M, Aguilar J, Gonzales GF. Effect of chronic treatment with three varieties of *Lepidium meyenii* (Maca) on reproductive parameters and DNA quantification in adult male rats. *Andrologia*. 2007;39(4):151-8 DOI: 10.1111/j.1439-0272.2007.00783.x
- Gonzales GF, Rubio J, Chung A, Gasco M, Villegas L. Effect of alcoholic extract of *Lepidium meyenii* (Maca) on testicular function in male rats. *Asian J Androl* 2003;5(4):349-52
- Bustos-Obregon E, Yucra S, Gonzales GF *Lepidium meyenii* (Maca) reduces spermatogenic damage induced by a single dose of malathion in mice. *Asian J Androl* 2005;7(1):71-6. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2005.00006.x