

# Оксидативный стресс, антиоксиданты, проблемы репродукции в период пандемии (клиническая лекция)

**В.В. Борисов**

Российское общество урологов, Москва, Россия  
vub56@yandex.ru

## Аннотация

Оксидативный стресс – результат дисбаланса в организме между естественной выработкой активных форм кислорода (АФК) и их захватом естественными антиоксидантами, несостоятельность антиоксидантной системы, при которой клетки подвергаются воздействию чрезмерных уровней АФК, молекулярного кислорода или его активных форм (свободных радикалов). При патологических состояниях нарушается баланс между количеством образующихся АФК и свободных радикалов и возможностью их утилизации. В результате свободные радикалы, которые антиоксидантная система не смогла нейтрализовать, повреждают клеточные структуры (мембраны, митохондрии, ДНК и пр.). Эти процессы происходят как в половых клетках (сперматозоиды, яйцеклетки), так и в спермоплазме. Многие недавние исследования действительно подтвердили, что COVID-19 является гендерно зависимым заболеванием и большая часть пациентов с тяжелым течением инфекции – мужчины. Изучение механизма проникновения вируса в клетку показало, что он может оказывать глубокое повреждающее действие на клетки репродуктивной системы и отсрочено приводить к нарушению репродуктивной функции у молодых мужчин и подростков. Витаминно-минеральные комплексы с оптимальным соотношением ингредиентов могут служить эффективным подспорьем терапии, направленной на сохранение и восстановление фертильности в современных условиях пандемии.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, свободные радикалы, активные формы кислорода, сперматозоиды, спермоплазма, фрагментация ДНК сперматозоидов, COVID-19.

**Для цитирования:** Борисов В.В. Оксидативный стресс, антиоксиданты, проблемы репродукции в период пандемии (клиническая лекция). Клинический разбор в общей медицине. 2021; 3: 67–74. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00053

## Oxidative stress, antioxidants, and reproductive problems during the pandemic (clinical lecture)

**Vladimir V. Borisov**

Russian Society of Urologists, Moscow, Russia  
vub56@yandex.ru

## Abstract

Oxidative stress (OS) results from imbalance between the inherent production of reactive oxygen species (ROS) and the capture of ROS by natural antioxidants in the living organism, as well as from failure of antioxidant systems involving cells' exposure to excess levels of ROS, molecular oxygen or its active forms (free radicals). Pathologic conditions result in imbalance between the quantity of ROS and free radicals produced, and the possibilities of their utilization. Consequently, free radicals, that the antioxidant systems have been unable to neutralize, damage cell structures (membranes, mitochondria, DNA, etc.). These processes occur both in germ cells (sperm, oocytes), and spermoplasm. In fact, a number of recent studies have confirmed that COVID-19 is a gender-related disorder: most patients with severe infection are males. Studying the viral entry mechanism has revealed that it may cause the profound damage to cells of reproductive system, and lead to delayed reproductive function impairment in young men and adolescents. Vitamin and mineral supplementation with optimum proportion of ingredients may be used as an efficient reinforcement for therapy aimed at fertility preservation and restoration in the current context of the pandemic.

**Key words:** oxidative stress (OS), free radicals, reactive oxygen species (ROS), sperm, spermoplasm, sperm DNA fragmentation, COVID-19.

**For citation:** Borisov V.V. Oxidative stress, antioxidants, and reproductive problems during the pandemic (clinical lecture). Clinical review for general practice. 2021; 3: 67–74. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00053

## Введение

Оксидативный стресс (ОС) – результат дисбаланса в организме между естественной выработкой активных форм кислорода (АФК) и их захватом естественными антиоксидантами, несостоятельность антиоксидантной системы, при которой клетки подвергаются воздействию чрезмерных уровней АФК, молекулярного кислорода или его активных форм (свободных радикалов). В любом живом организме постоянно происходит окис-

ление, в результате которого поступившие в организм питательные вещества распадаются, а высвобождаемая при этом энергия аккумулируется в виде макроэргических соединений (в основном – АТФ). Их организм в дальнейшем использует как источник энергии для осуществления процессов жизнедеятельности. Побочный эффект окисления – появление АФК и свободных радикалов, что требует усиления действия антиоксидантов. При патологических состояниях нарушается баланс

между количеством образующихся АФК и свободных радикалов и возможностью их утилизации. В результате свободные радикалы, которые антиоксидантная система не смогла нейтрализовать, повреждают клеточные структуры (мембраны, митохондрии, ДНК и пр.).

### Патогенетические основы оксидативного стресса

Теория свободных радикалов была выдвинута Д. Харманом в 1956 г. Она предполагает накопление повреждений клеток в результате ОС, что приводит к повреждению тканей, канцерогенезу, старению клеток и их гибели. Свободные радикалы могут повреждать нуклеиновые кислоты, белки и липиды клеточных мембран. Тогда же были намечены и принципы свободнорадикальной терапии:

- Все формы жизни сохраняют восстанавливающую среду внутри своих клеток.
- Клеточный «редокс-статус» поддерживается в результате постоянного притока энергии.
- Нарушение этого статуса вызывает повышенный уровень токсичных реактивных форм кислорода, таких как пероксиды и свободные радикалы.

Свободные радикалы – нестабильные атомы и соединения (имеющие один непарный электрон), действующие как агрессивные окислители и в результате повреждающие жизненно важные структуры организма. Основным среди свободных радикалов является супероксид ( $O_2^-$ ), который образуется преобразованием молекулярного кислорода. Среди других – перекись водорода ( $H_2O_2$ ), хлорноватистая кислота ( $HOCl$ ), пероксинитрит ( $ONOO^-$ ) и др. Источником свободных радикалов в организме человека является эндотелий сосудов, а также клетки крови (тромбоциты и лейкоциты). Таким образом, ОС возникает при нарастающем поступлении и/или нарастающем образовании *in vivo* свободных радикалов и преобладании окислительных реакций над восстановительными. Образование свободных радикалов и свободнорадикальные реакции – физиологический процесс, постепенно, с течением жизни неизбежно приобретающий патологические черты. Реакция клетки на ОС описана подробно:

- ОС повреждает клеточные мембраны, затрудняя поступление питательных веществ и коммуникацию клетки, что делает ее восприимчивой к инфекционным агентам.
- Он нарушает важнейшие процессы жизнедеятельности в клетке, заставляя ее работать на резервных уровнях.
- Митохондрии клетки используют окисление для выработки энергии, но в избытке оксидантов разрушаются клеточные органеллы, и наступает энергетический голод.
- ОС нарушает синтез белка эндоплазматическим ретикуломом и аппаратом Гольджи.
- В результате ОС происходит повреждение ДНК клетки, которая мутирует, что приводит к ее гибели или злокачественному новообразованию.

Организм в целом имеет эффективные средства борьбы с ОС. Особо он защищает репродуктивную систему. Так, эякулят взрослого здорового мужчины, кроме сперматозоидов, содержит более 80 компонентов, среди которых естественные антиоксиданты, витамин С, натрий, кальций, цинк, лимонная кислота, фруктоза, белок. Их недостаток существенно дополняют употребляемые пищевые продукты. Известно, что фрукты и овощи желтого, оранжевого и красного цветов, особенно морковь и помидоры, повышают мужскую фертильность примерно на 10%. Они содержат антиоксиданты –  $\beta$ -каротин (провитамин А) и ликопин. Антиоксиданты помогают организму нейтрализовать избыток свободных радикалов, которые могут повредить клеточные мембраны и ДНК. Морковь способствует повышению количества и качества спермы лучше всего – на 6,5–8%. Потребление красных овощей и фруктов, особенно томатов, оказалось связано со снижением количества патологических форм сперматозоидов на 8–10%.

### Особенности оксидативного стресса у мужчин

У мужчины контролируемая выработка АФК необходима для гиперактивации спермы, капацитации, акросомной реакции и естественного оплодотворения. Избыточная выработка АФК незрелыми зародышевыми клетками и лейкоцитами в условиях ОС усиливает перекисное окисление липидов, потерю подвижности сперматозоидов и их повреждение. При оценке причин мужского бесплодия каждое заболевание характеризуется определенной моделью маркеров ОС, таких как малоновый диальдегид и другие ферментативные и неферментативные антиоксиданты:

- восстановленный глутатион;
- окисленный глутатион;
- аскорбиновая кислота;
- малоновый диальдегид – маркер перекисного окисления липидов и активности глутатионредуктазы, каталазы, глутатионпероксидазы.

При бесплодии эти показатели снижены. У бесплодных мужчин с высокими уровнями АФК по сравнению с мужчинами, имеющими их нормальные уровни, антиоксидантная способность спермы подавлена. Причины снижения антиоксидантной активности сперматозоидов – усиленная выработка АФК, ослабленный их захват или их сочетание с развитием дисфункции сперматозоидов, включая повреждения ДНК. Если высокие уровни АФК в сперме являются результатом (даже частично) снижения ее способности нейтрализовывать и удалять АФК, вполне показано лечебное применение средств, содержащих антиоксиданты. Анализ этих данных в связи с бесплодием, выявление комплекса изменений параметров ОС может быть полезным в диагностике, прогнозе и выборе лечения, таком как применение специальных антиоксидантных добавок.

Основной биологический источник АФК в физиологических условиях – митохондриальное дыхание. Митохондриальная дисфункция может усугубить потерю электронов и таким образом повысить выработку АФК

до токсических уровней, нарушая окислительно-восстановительный гомеостаз. Предполагается, что АФК в высоких концентрациях способны вызвать перекисное повреждение путем образования реактивных альдегидов. ОС приводит к эндотелиальной дисфункции, активному разрушению оксида азота (NO), отвечающего за расслабление сосудов кавернозных тел полового члена, эректильной дисфункции (ЭД). Если, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), мужчин, страдающих ЭД, в мире более 150 млн, то через 20 лет их станет 322 млн и более.

Как показали исследования последних лет, ОС, который нарушает функции сперматозоидов человека и активирует внутренний каскад механизмов их гибели (апоптоз), является одним из основных факторов, определяющих мужскую фертильность. Ключевым влиянием ОС на сперматозоиды является активизация окисления жиров с образованием соединений, способных нарушать их структуру. ОС имеет место у 38–50% мужчин с нарушениями качества эякулята. Применение вспомогательных репродуктивных технологий путем искусственного введения таких сперматозоидов в яйцеклетку способно вследствие мутаций вызвать не только раннее прерывание беременности, но и генетические нарушения плода вплоть до злокачественных новообразований. Кроме того, ранее сообщали, что мужчины, зачатые с помощью искусственного оплодотворения, обладают меньшей способностью к воспроизведению потомства.

Избыточная выработка АФК незрелыми зародышевыми клетками и лейкоцитами усиливает повреждение ДНК сперматозоидов. В исследовании «Georgetown Male Factor Infertility Study», опубликованном в 1999 г., впервые отмечена роль фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДНКС) в развитии мужского бесплодия. Фрагментация ДНК это финальная стадия внутриклеточных изменений, предшествующих апоптозу, основная биологическая роль которого в элиминации поврежденных клеток. Одним из главных факторов, который запускает механизм программированной клеточной гибели, считается ОС.

С 1990-х годов зарубежными и отечественными учеными активно ведутся работы в области изучения взаимосвязи нарушений целостности ДНК сперматозоидов и мужской фертильности. В 20% случаев мужского идиопатического бесплодия причиной отсутствия наступления беременности в сексуально активной паре является наличие одно- и/или двунитевых разрывов ДНК головки сперматозоидов, которое коррелирует со степенью тяжести патозооспермии. В 25% случаев именно ФДНКС является причиной остановки развития и элиминации эмбриона на ранних этапах эмбриогенеза, что ведет к замершей беременности. Это уменьшает эффективность помощи бесплодным парам при использовании вспомогательных репродуктивных технологий.

К факторам, приводящим к ФДНКС, относят:

*Внутренние:*

- нарушение компактизации (ремоделирования) хроматина в процессе спермиогенеза;

- воздействие эндогенных каспаз и эндонуклеаз;
- ОС (посттестиккулярная ФДНКС под действием радикалов кислорода);
- апоптоз в процессе спермиогенеза.

*Внешние:*

- варикоцеле;
- токсические и лучевые воздействия;
- хронические и острые воспалительные заболевания половых органов;
- криоконсервация сперматозоидов;
- курение;
- алкоголизм.

В эякуляте пациентов с хроническим воспалительным процессом в предстательной железе, по сравнению со здоровыми мужчинами, отмечают достоверное снижение концентрации сперматозоидов, числа их прогрессивно подвижных форм, доли сперматозоидов с нормальной морфологией, а также повышение числа сперматозоидов с фрагментированной ДНК. Применение антиоксидантов для уменьшения негативного влияния ОС было предметом множества клинических исследований в течение последних десятилетий, которые единодушно и последовательно доказывают снижение уровня ОС и ФДНКС при применении антиоксидантов.

Нельзя забывать и о дисфункции эндотелия. Английский врач Томас Сиденхем еще в XVII в. писал: «возраст человека определяется состоянием его артерий». Именно они обеспечивают многогранную функцию эндотелия в организме, в том числе связанную с сексуальной и репродуктивной функциями. Хорошо известно, что эндотелий – это большая эндокринная железа массой 2 кг, а протяженность эндотелиальной выстилки организма около 7 км. Исследования последних лет убедительно показали непосредственную связь эндотелиальной дисфункции с артериальной гипертензией, мозговым инсультом, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда. Эндотелиальная дисфункция – стратегический мост между факторами риска и клиническим заболеванием (G.H. Gibbons и соавт., 1994), а нормализация функции эндотелия является ключевым фактором в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Основные заболевания, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией и ЭД у мужчин это:

- ожирение;
- сердечно-сосудистые заболевания, 1-е место – артериальная гипертензия;
- сахарный диабет и его осложнения;
- дефицит андрогенов.

Причина эндотелиальной дисфункции – все тот же ОС. Взаимодействие между окисью азота (NO) и АФК является одним из важных механизмов в патогенезе сексуальных расстройств, в частности ЭД:

- Высокие уровни ОС ингибируют рост гладкомышечных клеток пещеристых тел.
- Супероксид имеет прямой сосудосуживающий эффект за счет мобилизации ионов кальция. Супер-

оксид связывает образующийся NO с образованием пероксинитрита.

- Пероксинитрит и супероксид способны увеличивать частоту апоптоза эндотелия.

Это приводит к дальнейшему сокращению синтеза NO, а снижение концентрации NO усиливает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию и способствует высвобождению веществ (тромбоксан A<sub>2</sub> и лейкотриены), которые обладают сосудосуживающим эффектом.

Все это лежит в основе мужских сексуальных расстройств, что, безусловно, связано с мужской копулятивной способностью и мужской фертильностью. Кроме того, при воздействии женского прогестерона сперматозоиды становятся наиболее активными, этот женский гормон является своеобразным «выключателем», который управляет интенсивностью потока кальция через мембрану хвостика сперматозоида, после чего механизм приводится в действие белком под названием CatSper. Тем не менее не удалось доказать, что именно приводит в действие CatSper – непосредственное воздействие гормона или какой-то иной, пока неизвестный механизм. При деактивации определенного класса энзимов сперматозоиды ни при каких условиях не приобретали активность. Путем сложных и тщательных экспериментов удалось определить тот единственный белок, с которым должен вступать во взаимодействие прогестерон для активизации сперматозоида: AVHD2.

Снижение нагрузки АФК у мужчин может уменьшать секрецию ингибина В в клетках Сертоли, независимо от концентрации сперматозоидов в эякуляте, а чрезмерная продукция АФК, возможно, и нарушает секрецию ингибина В у субфертильных мужчин. Подтверждено, что эстрогены у мужчин усиливают секрецию ингибина В клетками Сертоли *in vitro*. Высокий уровень ингибина В может вызвать как прямое подавление сперматогенеза, так и косвенное влияние через сокращение обратной связи секреции фолликулостимулирующего гормона гипофизом. Поэтому клетки Сертоли в избытке эстрогенов и перегрузке АФК могут поддерживать нарушения сперматогенеза с окислительным повреждением мембран сперматозоидов, ДНК и нарушением митохондриальной активности.

Сперматозоиды особенно чувствительны к окислительному повреждению из-за большого количества полиненасыщенных жирных кислот в клеточной мембране. Именно они обеспечивают подвижность, которая необходима для соединения мембран (например, акросомная реакция и взаимодействие сперматозоид – яйцеклетка), а также для повышения подвижности сперматозоидов. Тем не менее ненасыщенный характер этих молекул делает их уязвимыми к воздействиям свободных радикалов и процессам перекисного окисления липидов в цитоплазматической оболочке сперматозоидов. С началом этого процесса на поверхности сперматозоида происходит накопление липидных пероксидов (это и приводит к потере подвижности сперматозоидов), как результат – окислительное повреждение ДНК.

Накопление липидных пероксидов на поверхности сперматозоидов ведет к потере их подвижности, повреждению хромосом и последующим генетическим нарушениям, активации апоптоза сперматозоидов и нарушениям акросомальной реакции – способности сперматозоида проникать в яйцеклетку во всех случаях мужского бесплодия. Поэтому при прегравидарной подготовке мужчинам следует рекомендовать антиоксиданты в качестве первой линии терапии до проведения лечебных мероприятий.

ОС нарушает функции сперматозоидов и активирует внутренний каскад апоптоза в этих клетках, который во многом определяет мужскую фертильность. Одной из ключевых особенностей влияния ОС на сперматозоиды является индукция процесса перекисного окисления липидов, что приводит к образованию альдегидов, потенциально способных нарушить функцию сперматозоидов через образование комплексов ДНК и ключевых белков. Качество эякулята сегодня оценивают по многим параметрам, в том числе измерений АФК – свободных радикалов в суспензии сперматозоидов.

Семенная плазма и сперматозоиды содержат ряд естественных антиоксидантов для защиты сперматозоидов от ОС, особенно на пост-тестикулярном уровне. Спермоплазма содержит некоторое количество высокомолекулярных ферментативных антиоксидантов (супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза), а их дефицит вызывает повреждение ДНК сперматозоидов и мужское бесплодие. Сперма содержит и неферментативные антиоксиданты (аскорбиновая кислота, α-токоферол, пируват, глутатион, L-карнитин, таурин и гипотаурин), которые являются основой способности бороться с ОС. Кроме того, в семенной плазме были обнаружены урат, пируват, альбумин, β-каротины и убиквинол.

ОС имеет место в среднем у 38% (до 50%) пациентов с различными нарушениями сперматогенеза. Хронический бактериальный простатит приводит к увеличению продукции АФК в сперме в среднем в 15 раз (75% случаев), увеличивает аутоиммунные реакции против сперматозоидов – в 1,8–8,0 раза (40–74% случаев). Варикоцеле увеличивает продукцию АФК в 1,9 раза при отсутствии антиспермальных антител и в 8 раз при иммунном бесплодии (42–68% случаев). Действие хлороорганических поллютантов и других вредных веществ окружающей среды ведет к возрастанию уровня АФК в 1,2–1,5 раза.

У бесплодных мужчин с высокими уровнями АФК по сравнению с мужчинами, имеющими нормальные уровни АФК, семенная антиоксидантная способность подавлена. Мнения о причинах ее снижения различны – усиленная выработка АФК, ослабленный их захват реактивными формами кислорода или их сочетание с развитием дисфункции спермы (включая повреждение ДНК).

Биохимический профиль спермоплазмы играет ключевую роль в поддержании функциональной активности сперматозоидов. Репродуктивные дисфунк-

ции у мужчин сопровождаются изменением биохимических свойств спермоплазмы. Будучи микроокружением сперматозоидов, она должна создавать оптимальные условия для их существования. В нормальной спермоплазме содержание белка почти в 2 раза ниже, чем в плазме крови. Уровень альбумина, обуславливающего в крови онкотические свойства среды и выполняющего множество жизненно важных функций, в спермоплазме почти в 10 раз ниже, чем в плазме крови. У мужчин с репродуктивными нарушениями уровень белка в семенной жидкости еще ниже, чем у здоровых. Для субфертильности типично снижение уровня альбумина до 3,48 г/л. У мужчин с идиопатическим бесплодием также определяется довольно низкий уровень альбумина – 3,75 г/л.

У мужчин с репродуктивными нарушениями, включая пациентов с астено- и тератозооспермией, и клинически здоровых мужчин с идиопатическим бесплодием наблюдается снижение общего количества белка при низкой концентрации сперматозоидов (у здоровых – 28,35 г/л, с репродуктивными нарушениями – 14,25 г/л). Функциональная активность сперматозоидов поддерживается спермоплазмой, содержащей не только белки, но и ферменты, поэтому их активность может косвенно свидетельствовать об андрогенной насыщенности организма и функциональном состоянии мужских гонад. Так, низкая активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) бывает чаще в группе бесплодных мужчин, однако высокая активность может наблюдаться и при концентрации сперматозоидов 30–100 млн/мл. Как правило, у мужчин с нормозооспермией высокая активность АЛТ чаще наблюдается при количестве сперматозоидов 60–100 млн/мл, а низкая активность АЛТ выявлена при 20 млн/мл.

Если высокие уровни АФК в сперме мужчин являются результатом (даже частично) снижения ее способности нейтрализовывать и удалять АФК, вполне возможно лечебное применение средств, содержащих антиоксиданты. Хотя взаимосвязь между мужским бесплодием и дефицитом системных антиоксидантов до настоящего времени окончательно не установлена, возможно, что у бесплодных мужчин в результате курения, злоупотребления алкоголем и несоблюдением диеты может быть повышен риск дефицита антиоксидантов и витаминов, в частности витамина С, это может быть предметом дальнейших научных исследований.

Численность населения России к 2030 г. может сократиться со 144 до 120 млн человек, а способность женщины зачать, выносить и родить здорового ребенка в 89% зависит именно от мужчины. Сперматозоиды особо чувствительны к окислительному повреждению из-за большого количества полиненасыщенных жирных кислот в их клеточной мембране. Семенная плазма фертильных мужчин в норме богата антиоксидантами, которые поддерживают, защищают и питают сперматозоиды, контролируя повреждающее действие АФК. Система антиоксидантной защиты мужской репродуктивной системы включает супероксиддисмутазу, глута-

тионпероксидазу и каталазу, а также высокие уровни 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 антиоксидантной системы семенной плазмы. ОС у мужчин – это эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление (простатит, заболевания, передающиеся половым путем), бесплодие, андрогенодефицит, сахарный диабет 2-го типа, нарушения мочеиспускания, сексуальные расстройства (ЭД). Причиной может быть алиментарный дефицит антиоксидантов и микроэлементов. Применение антиоксидантов для уменьшения негативного влияния ОС было предметом множества клинических исследований в течение последних десятилетий, которые единодушно и последовательно доказывают снижение уровня окислительного стресса и ФДНКС при применении антиоксидантов.

### Особенности оксидативного стресса у женщин

При рассмотрении проблем ОС у женщин следует учитывать, что эстрогены являются естественными антиоксидантами, способными отдавать отрицательные заряды свободным радикалам для их нейтрализации. У женщин глутатионпероксидаза необходима для формирования яйцеклетки, она способствует нормальной овуляции, нормализации физиологической атрезии фолликулов. После оплодотворения этот фермент важен для формирования ядра ооцита. Количество липопероксидов (маркеры ОС) с относительно низкого уровня в пременопаузе с возрастом увеличивается в 2 с лишним раза. Падение среднего уровня восстановленного глутатиона у женщин с диффузной мастопатией по сравнению со здоровыми это убедительно подтверждает. У большинства из них повышены показатели перекисного окисления липидов и снижены показатели антиоксидантной защиты. Диффузная мастопатия развивается на фоне антиоксидантной недостаточности, которая характеризует ОС (дефицит восстановленного глутатиона) на протяжении всего менструального цикла. Прием антиоксидантов – витаминов С и Е, β-каротина, а также цинка в течение 10 лет в пременопаузе снижает риск появления рака молочной железы.

Следующей «женской» проблемой ОС является остеопороз. По данным ВОЗ, среди неинфекционных заболеваний остеопороз занимает 4-е место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Процесс резорбции кости осуществляется остеокластами. В последнее время появились исследования, демонстрирующие значимую роль прооксидантов, участвующих в формировании ОС и активации остеокластов, что и ведет к остеопорозу. Не меньшие по значимости проблемы для женщин формирует эндотелиальная дисфункция. Исследования последних лет у женщин убедительно показали непосредственную связь эндотелиальной дисфункции с артериальной гипертензией, мозговым инсультом, ате-

росклерозом, ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда.

Одним из основных маркеров эстрогенного дефицита у женщин является урогенитальная атрофия. С 13% в пременопаузе ее частота увеличивается до 60% в постменопаузе на протяжении ближайших 5 лет. Ее наибольшая выраженность у курящих женщин, а также получающих лечение по поводу рака молочной железы. Урогенитальная атрофия – ведущий фактор риска рецидивирующей урогенитальной инфекции у женщин в постменопаузе. Она ведет к увеличению риска восходящей мочеполовой инфекции, развитию дисплазии шейки матки и цервикальной карциномы.

### Значение дефицита антиоксидантов

Антиоксиданты имеют большое значение в женском организме. Витамин А (и его предшественник β-каротин) – антиоксидант, сохраняющий целостность структур клетки, усиливающий действие токоферола и цинка, способствует превращению неактивных соединений андрогенов и гестагенов в активные, что уменьшает реакции молочной железы на эстрогены, а также участвует в дифференцировке клеток. Витамин Е – основной липорастворимый антиоксидант плазмы выступает в качестве «ловушки» свободных радикалов, играет ключевую роль в обмене селена, участвует в процессах клеточного метаболизма, способствует уменьшению пролиферативных изменений в молочной железе. Витамин С – основной водорастворимый антиоксидант межклеточной жидкости и цитоплазмы клеток, реагируя с радикалами, формирует аскорбат-радикал, играет важную роль в организме в образовании коллагена, сохраняя структуру кожи, волос и ногтей, и предупреждает гиперплазию соединительной ткани в молочной железе.

Проведенный недавно метаанализ показал снижение абдоминальной боли на фоне приема антиоксидантов, состоящих из органического селена, аскорбиновой кислоты, β-каротина, альфа-токоферола и метионина. Сочетание этих антиоксидантов описано в контролируемых клинических исследованиях: эффективность антиоксидантной терапии в лечении панкреатита 600 мг органического селена, 0,54 г аскорбиновой кислоты, 9000 МЕ β-каротина, 270 МЕ α-токоферола, 2 г метионина ежедневно в течение 6 мес позволила значительно уменьшить панкреатическую боль.

Для повышения фертильности необходимы дозы витаминов, нередко значительно превышающие естественную суточную потребность. Так, например, витамин Е (α-токоферол) обладает высокой антирадикальной активностью. Он помогает восстановиться свободному радикалу, но при этом сам становится не вполне полноценным. Его тоже надо восстанавливать, чтобы вернуть антиоксидантную активность. На помощь приходит аскорбиновая кислота, если она есть в достаточном количестве. Однако затем и ее необходимо восстановить ферментными антиоксидантами: пероксидазами и др. Таким образом, токоферолу для полноцен-

ной работы в организме необходима группа веществ. Жирорастворимый растительный пигмент из группы каротиноидов – β-каротин, поступая в организм, накапливается в нем и превращается в ретинол (витамин А), который, также является антиоксидантом и, кроме всего прочего, способствует усвоению цинка.

### Значение минерально-витаминного комплекса Селцинк Плюс в комплексной терапии нарушений фертильности

Препарат Селцинк Плюс как сочетание селена, цинка, β-каротина, витаминов Е и С является оптимальным антиоксидантным комплексом. Он содержит 7,2 мг цинка (максимальное количество в комбинированных лекарствах) в виде органической соли – лактата цинка, которая максимально усваивается и имеет высокую биодоступность. Он не содержит меди и кальция, препятствующих всасыванию цинка. Содержащийся в нем селен в форме селенита натрия из всех его соединений обладает самой высокой противораковой активностью. Состав Селцинка Плюс оптимально сбалансирован, дозировка компонентов точно рассчитана на суммированный антиоксидантный эффект, по своему составу аналогов в РФ не имеет. Селцинк Плюс реально помогает восполнить дефицит антиоксидантов у женщин в климактерическом периоде, снизить ОС и вытекающие из него риски, предотвратить повреждения эндотелия и уменьшить вероятность развития и прогрессирования остеопороза. По 1 таблетке 1 раз в день во время еды курсами 3–4 раза в год он показан женщинам с мастопатией и большим группой риска по раку молочной железы, для комплексной терапии климактерического синдрома, урогенитальной атрофии и лечения остеопороза.

Селцинк Плюс у мужчин способен значительно улучшать качество и фертильность спермы. Прием 2 таблеток в сутки во время еды на протяжении 3 мес на 39% увеличивает общий объем эякулята, на 56% увеличивает количество сперматозоидов в эякуляте, на 18% увеличивает количество нормальных форм сперматозоидов, на 37% увеличивает общую подвижность сперматозоидов и на 24% увеличивает количество необходимого селена в эякуляте.

### Особенности терапии в условиях эпидемии COVID-19

В современных условиях эпидемии COVID-19 стремление бороться за сохранение жизни и здоровья человека с применением всех санитарно-противоэпидемических мер, совершенных диагностических и лечебных средств в отдаленной перспективе предполагает и сохранение фертильности населения, и позитивные решения демографических проблем государства. За последние годы было проведено немало исследований, касающихся особенностей функционирования различных генов и содержания определенных белков в зависимости от тканей. Так, при сравнении человеческих тканей по уровню белка ACE2, кроме легких и почек,

его много в яичках, а в яичниках его почти нет. Это дает основание полагать, что именно яички и есть один из резервуаров, который удерживает вирус в мужском организме. Правда, чтобы утверждать это с полной уверенностью, нужно убедиться, что SARS-CoV-2 действительно проникает в ткани яичек и размножается там. Известно, что у некоторых мужчин с COVID-19 менялся уровень половых гормонов по сравнению со здоровыми ровесниками, то есть болезнь как-то влияла на яички, что является косвенным свидетельством действия вируса. При подтверждении этого остается понять, как удалить оттуда вирус – разумеется, с наименьшими потерями для мужского организма.

Многие недавние исследования действительно подтвердили, что COVID-19 является гендерно зависимым заболеванием и большая часть пациентов с тяжелым течением инфекции – мужчины. Изучение механизма проникновения вируса в клетку показало, что он может оказывать глубокое повреждающее действие на клетки репродуктивной системы и отсроченно приводить к нарушению репродуктивной функции у молодых мужчин и подростков. Новая коронавирусная инфекция поражает репродуктивные органы и может приводить к бесплодию. Об этом заявил главный внештатный специалист Минздрава России по репродуктивному здоровью, академик О.И. Аполихин на Всероссийском научно-практическом форуме «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» 11 июня 2020 г. По его словам, пока неопубликованное исследование медицинского факультета университета Падмы (Италия) описывает механизм крайне негативного воздействия вируса на ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ 2), который высоко экспрессируется в ткани яичек и обеспечивает формирование очень плотных контактов между клетками сперматогенного эпителия, что зависит от возраста и уменьшается со временем.

Это означает, что одной из главных мишеней SARS-CoV-2 в части отсроченных последствий в виде нарушения репродуктивной функции могут являться молодые мужчины и подростки, так как данный фермент встречается, прежде всего, в клетках молодой репродуктивной системы. Сейчас большинство представителей этой группы пациентов переносят заболевание в бессимптомной или легкой форме. Повреждающее воздействие вируса у бессимптомных носителей может быть не менее существенным, чем у перенесших заболевание. Опасность в том, что нарушение функции гематотестикулярного барьера может вызвать аутоиммунные поражения яичек и без выраженной симптоматики орхита. Не имея видимых признаков заболевания, жалоб, боли, но став взрослым и решив создать семью, мужчина может не понять причину своего бесплодия.

## **Заключение**

Позитивная роль комплексных лекарственных препаратов, подобных Селцинку Плюс, содержащих цинк, селен, антиоксиданты в сбалансированной форме,

доказывает, что преодоление субфертильности возможно, но требует комплексного подхода и не только лекарственной терапии, но во многом и других факторов, способных улучшить демографическую ситуацию в обществе. Нет сомнения в том, что такой комплексный подход в общегосударственном масштабе требует дальнейшего пристального изучения и совершенствования. Оценивая эффективность БАДа Селцинк Плюс как иллюстрации оптимального соотношения селена,

цинка и витаминов, дополнительного источника необходимых витаминов и минералов, необходимо подчеркнуть, что он может только помогать лекарственной терапии, но не является ее самостоятельным элементом.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

---

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Борисов Владимир Викторович** – уролог, д-р мед. наук, проф., член Президиума, Почетный член Российского общества урологов, действительный член Европейской Ассоциации Урологов. E-mail: vvb56@yandex.ru

**Vladimir V. Borisov** – D. Sci. (Med.), Prof., Urologist, Russian Society of Urologists. E-mail: vvb56@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2021