



Персонализированный подход к назначению антиоксидантной терапии мужчинам, состоящим в бесплодном браке

И.А. Корнеев ✉

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

АО «Международный центр репродуктивной медицины», Санкт-Петербург, Россия

✉ iakorneyev@yandex.ru

Аннотация

В статье выполнен обзор современных представлений о факторах образа жизни, окружающей среды и заболеваниях, которые запускают патогенетические механизмы развития оксидативного стресса, приводящие к повреждению сперматозоидов и снижению репродуктивной функции мужчин. Представлены данные о возможностях применения персонализированного подхода к отбору пациентов-мужчин для назначения лечения с целью восстановления фертильности путем применения препаратов, нейтрализующих повреждающее действие активных форм кислорода, включая комплекс витаминов и микроэлементов Селцинк Плюс, содержащий цинк, селен, витамины С, Е и бета-каротин.

Ключевые слова: мужское бесплодие, оксидативный стресс, антиоксидантная терапия.

Для цитирования: Корнеев И.А. Персонализированный подход к назначению антиоксидантной терапии мужчинам, состоящим в бесплодном браке. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 82–88. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00260

A personalized approach to antioxidant therapy for treatment of men in infertile couples

Igor A. Korneyev ✉

Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

International Center for Reproductive Medicine, Saint-Petersburg, Russia

✉ iakorneyev@yandex.ru

Abstract

The article reviews current opinion on lifestyle, environmental and general health factors that trigger pathogenetic mechanisms of oxidative stress, leading to spermatozoa damage and a decrease of men reproductive function. The possibility of personalized male infertility restoring by using drugs that neutralize the damaging effect of reactive oxygen species, including the complex of vitamins and microelements Selzinc Plus, containing zinc, selenium, vitamins C, E and beta-carotene is discussed.

Key words: male infertility, oxidative stress, antioxidant therapy.

For citation: Korneyev I.A. A personalized approach to antioxidant therapy for treatment of men in infertile couples. Clinical review for general practice. 2023; 4 (4): 82–88. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00260

Согласно современным представлениям, бесплодие – это актуальная и значимая проблема, с которой в мире сталкивается каждая шестая супружеская пара, при этом женские и мужские факторы, препятствующие зачатию, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выявляют в 3,3–39,0% и 8,2–21,8% случаев соответственно [1]. Анализ публикаций позволил обнаружить глобальную тенденцию уменьшения числа и концентрации сперматозоидов в эякуляте примерно на 50% за период с 1973 по 2018 г., при этом оказалось, что темпы снижения в XXI в. удвоились и в настоящее время составляют более 2,5% в год [2]. По данным российских специалистов, аналогичные тенденции прослеживаются и в нашей стране: так, с 2000 по 2018 г. в 1,8 раза увеличилось число мужчин с первично диагностированным бесплодием, а ежегодный темп снижения количества сперматозоидов в эякуляте за период 2016–2021 гг. составил 1,8%.

Междисциплинарной группой экспертов под эгидой Российского общества урологов разработаны основанные на принципах доказательной медицины клинические рекомендации, в которых были описаны основные этиопатогенетические факторы мужского бесплодия – аномалии развития, травматические повреждения, инфекционно-воспалительные и онкологические заболевания органов репродуктивной системы, эндокринные нарушения, генетические отклонения, копулятивные расстройства и аутоиммунные реакции, выявление которых позволяет определить перспективы восстановления репродуктивного здоровья и составить план лечения, направленного на рождение здорового ребенка. Специалисты по репродуктивной медицине в качестве основного метода оценки фертильности мужчин рассматривают стандартное (базовое) исследование эякулята и рекомендуют проводить его по методикам, описанным в руководствах ВОЗ [3, 4]. Однако в последние

годы стало ясно, что оно не является достаточным для полноценной оценки мужской плодовитости. Проведенные в условиях реальной клинической практики исследования показали, что у большинства мужчин, добившихся зачатия естественным путем, наблюдалась патозооспермия [5], а у 60% состоящих в бесплодных браках мужчин с нормозооспермией выявляли разнообразные и незаметные на светооптическом уровне нарушения функции сперматозоидов или структуры содержащихся в них молекул ДНК [6].

Согласно современным представлениям, одним из ведущих патофизиологических механизмов, приводящих к снижению оплодотворяющей способности сперматозоидов, является вызванный воздействием активных форм кислорода (АФК) оксидативный стресс (ОС). Результаты недавно проведенных исследований показали, что он выявляется у 80% пациентов с идиопатическим бесплодием и у 30–40% больных с другими формами бесплодия. Это позволило сделать предложение о целесообразности дополнения классификации мужского бесплодия новой категорией – «Бесплодие, вызванное ОС» [7].

АФК присутствуют в сперме здоровых мужчин – это продукты окислительного метаболизма, их источником являются лейкоциты, аномальные и незрелые сперматозоиды, они также являются естественным побочным продуктом производства аденозинтрифосфата в митохондриях сперматозоидов. Небольшие количества АФК необходимы для обеспечения созревания, капацитации, гиперактивации и акросомальных реакций сперматозоидов [8]. Для того чтобы содержание АФК оставалось в границах нормальных значений, в организме функционирует система поддержания окислительно-восстановительного равновесия, которая при необходимости использует поступающие с пищей или эндогенно вырабатываемые антиоксиданты [9]. Гиперпродукция АФК и недостаточная активность антиоксидантной системы вызывают окислительно-восстановительный дисбаланс и приводят к разрушению полиненасыщенных жирных кислот на плазматических мембранах сперматозоидов, что сопровождается образованием реактивных альдегидов, митохондриальной дисфункции и увеличением содержания АФК, вызывающим дальнейшие повреждения сперматозоидов, при этом снижается их активность, происходит фрагментация содержащихся в них молекул ДНК и запускаются реакции апоптоза. Клинически это проявляется уменьшением концентрации, подвижности, доли форм с нормальной морфологией, способности сперматозоидов к взаимодействию с яйцеклеткой, а также к последующей остановке развития и гибели эмбриона, т.е. к бесплодию и замиранию беременности на ранних сроках [10].

В связи с этим, а также принимая во внимание, что самую многочисленную группу бесплодных мужчин составляют пациенты, у которых причины снижения репродуктивной функции остаются нераспознанными, особый интерес представляют методы оценки ОС в эякуляте. В научно-исследовательской работе для этого

применяли определение АФК с использованием хемилюминесцентного анализа [11], а также оценку общей антиоксидантной способности [12], содержания малонового диальдегида [13] и степени повреждения ДНК [14]. Их широкому внедрению в клиническую практику препятствуют трудоемкость выполнения, необходимость приобретения и обслуживания дорогостоящего оборудования, отсутствие консенсуса в отношении пороговых значений исследуемых показателей и низкая воспроизводимость результатов. В связи с этим наиболее перспективными представляется разработка автоматизированных методов оценки ОС, в частности, предназначенных для измерения окислительно-восстановительного потенциала. Недавно появились публикации, указывающие на прогностическую ценность этого показателя в определении вероятности наступления беременности и рождения ребенка [15, 16].

В связи с тем, что продукция АФК сопровождается фрагментацией ДНК сперматозоидов, а также учитывая результаты исследований, подтвердивших снижение вероятности зачатия естественным путем, повышение риска развития привычного невынашивания беременности и неудачи лечения применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), методы ее оценки также вызывают интерес специалистов в области репродуктивного здоровья мужчин. Однако профессиональные сообщества в настоящее время предлагают противоречивые клинические рекомендации по их проведению, преимущественно нацеленные на объяснение причин необъяснимого бесплодия, невынашивания беременности или неудач лечения.

Таким образом, в отсутствии надежных способов диагностики степени выраженности ОС и последствий его повреждающего действия на параметры спермы, практикующим специалистам следует оценивать факторы риска развития ОС на основании персонифицированного подхода, т.е. с учетом жалоб, данных анамнеза, объективного обследования, а также лабораторной и инструментальной диагностики, проведенной в связи с подозрением на наличие сопутствующих бесплодию заболеваний.

Продолжительность периода воздержания. Режим половой активности с частотой 2–4 половых акта в неделю считается оптимальным для достижения наибольшей вероятности зачатия. Подтверждение целесообразности избегать длительного воздержания с позиций функциональных характеристик сперматозоидов пришло от исследователей окислительно-восстановительного баланса в эякуляте и факторов, снижающих его оплодотворяющую способность. Повышение содержания АФК в сперме и сперматозоидов с фрагментацией ДНК становилось заметным уже после 2 дней воздержания и приводило к уменьшению вероятности наступления беременности, в том числе и при применении ВРТ [17, 18].

Курение сигарет. По данным мировой статистики, около 40% мужчин репродуктивного возраста курят сигареты. Оказалось, что эта привычка может негативно

сказаться на состоянии репродуктивного здоровья – содержащиеся в табачном дыме токсины препятствуют нормальному развитию сперматозоидов, ухудшают количественные параметры эякулята и функцию сперматозоидов. Результаты метаанализа 20 исследований, основанных на данных обследования 5 865 мужчин, показали, что по сравнению с некурящими, у курильщиков пропорционально числу выкуренных ежедневно сигарет наблюдали меньшие значения концентрации, подвижности и доли нормальных форм сперматозоидов (в среднем на $9,72 \times 10^6$ /мл; 3,48% и 1,37% соответственно) [19]. Также было установлено, что курение способствовало повышению уровня АФК в сперме, увеличению фрагментации ДНК сперматозоидов и появлению лейкоспермии, которая, в свою очередь, негативно сказывалась на оплодотворяющей способности сперматозоидов. Специалисты по ВРТ заметили, что после лечения с применением экстракорпорального оплодотворения коэффициент рождаемости у жен курильщиков оказался в 3 раза меньше по сравнению с супругами некурящих мужчин [20–22]. В связи с тем, что отказ от курения приводит к нормализации окислительно-восстановительного баланса и примерно через 6 мес может привести к полному восстановлению как количественных параметров спермы, так и оплодотворяющей способности сперматозоидов, его следует рекомендовать всем курящим мужчинам, обратившимся за медицинской помощью по поводу бесплодия в браке [23].

Употребление алкоголя. Известно, что метаболическая трансформация этанола происходит в печени и сопровождается образованием токсичных и канцерогенных метаболитов – ацетальдегида и ацетата, которые способствуют созданию воспалительной и окислительной среды, вызывающей повреждение генетического аппарата и инициации апоптоза сперматозоидов, приводящих к уменьшению вероятности зачатия естественным путем и рождения ребенка при использовании ВРТ. При этом оказалось, что шансы стать отцом достоверно снижались, если в выпитых за неделю напитках содержалось более 84 г чистого спирта, а также в тех случаях, когда жены мужчин также употребляли более 4 порций алкоголя в неделю [24–28]. Прекращение злоупотребления алкоголем приводило к быстрой нормализации параметров спермы и должно быть рекомендовано при консультировании пациентов по вопросам репродуктивного здоровья [29].

Физическая активность. Согласно современным представлениям, физическая активность благотворно влияет на качество спермы не только у здоровых мужчин, но также у тех, кто имеет малоподвижный образ жизни или страдает ожирением и сахарным диабетом [30–32]. Установлено, что занятия физкультурой приводят к нормализации работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, снижению уровня воспалительных цитокинов и повышению антиоксидантной защиты, что также сопровождается уменьшением фрагментации ДНК сперматозоидов и увеличением их

числа, подвижности и доли нормальных форм. В то же время оказалось, что тяжелые физические нагрузки могут привести к противоположному эффекту и снизить вероятность зачатия за счет окислительного повреждения на фоне усиления аэробного метаболизма и повышения выработки АФК. Учитывая эти особенности, объем, интенсивность и продолжительность физических упражнений рекомендуется определять индивидуально и при проведении прекоцепционной подготовки мужчин давать им необходимые разъяснения, а впоследствии проводить соответствующий мониторинг [33–36].

Психологический стресс. Примерно у 30% мужчин наблюдаются признаки депрессии, тревоги и психологического стресса [37]. Результаты исследований показали, что на фоне психологического стресса репродуктивная функция мужчин может снижаться, что связано с нарушением продукции гонадотропинов, повышением уровня АФК в семенной плазме, снижением антиоксидантной защиты и уменьшением количественных показателей эякулята. Эти особенности необходимо принимать во внимание при консультировании бесплодных супружеских пар, а в связи с тем, что бесплодный брак и лечение по поводу бесплодия сами по себе также являются стресс-индуцирующими факторами, пациентам, проходящим такое лечение, должна быть предоставлена возможность получить при необходимости помощь психолога [38, 39].

Факторы окружающей среды. Загрязнение окружающей среды можно рассматривать как один из основных факторов, способствующих снижению репродуктивной функции мужчин за счет избыточного образования АФК, смещения окислительно-восстановительного баланса и развития ОС. В связи с этим региональные различия количества, подвижности и долей нормальных сперматозоидов в значительной степени могут быть обусловлены состоянием воздуха и почвы. Неблагоприятное влияние на фертильность способны оказать полициклические углеводороды, тяжелые металлы, газы и твердые частицы, являющиеся компонентами промышленного загрязнения, а также электромагнитные волны от сотовых телефонов. Реакции ОС могут активизироваться и при нагреве органов мошонки, которым для обеспечения нормального сперматогенеза необходимо поддерживать температуру 32–34 °С. Даже небольшое и непродолжительное нарушение этого режима может приводить к снижению функции, числа и подвижности сперматозоидов, однако эти реакции обратимы и при нормализации температурного режима наблюдается восстановление параметров эякулята. Поэтому особое внимание при обследовании бесплодных мужчин следует уделить сбору анамнеза о жилищных условиях, привычки посещать бани, сауны и принимать горячие ванны, а также о наличии профессиональных вредностей, условий труда и исполнительской дисциплины по отношению к требованиям техники безопасности, а также прохождения профилактических медицинских осмотров [40, 41]. При необходимости пациентам

следует рекомендовать принять меры по устранению неблагоприятных факторов и снижению последствий их влияния.

Варикоцеле. Варикозное расширение вен гроздьевидного сплетения считают наиболее часто встречающейся причиной снижения репродуктивной функции мужчин. Тем не менее авторы клинических рекомендаций по мужскому бесплодию не считают причинно-следственную связь между варикоцеле и бесплодием доказанной, так как не все мужчины с варикоцеле бесплодны, и оперативное лечение по поводу клинически значимого варикоцеле позволяет восстановить фертильность лишь у 1 из 7 мужчин с олигозооспермией [42]. Несколько исследовательских групп пришли к выводу о том, что это снижение фертильности при варикоцеле связано с реакциями ОС на фоне увеличения числа сперматозоидов с аномальной конденсацией хроматина. Гиперпродукция АФК может вызывать повреждение гемато-тестикулярного барьера у пациентов с варикоцеле и приводить к формированию препятствующих свободному продвижению сперматозоидов в женских половых путях антиспермальных антител [43, 44]. Клинические примеры успешного применения антиоксидантной терапии с целью повышения вероятности наступления беременности от мужчин с варикоцеле как после оперативного лечения, так и без хирургической коррекции открывает перспективы для продолжения исследований в этом направлении и формулирования клинических рекомендаций [45].

Инфекционно-воспалительные заболевания мужских половых органов. Как лейкоциты, так и инфекции, поражающие органы мочеполовой системы могут быть источниками АФК, способствующими снижению репродуктивной функции мужчин. В связи с этим, если при обследовании мужчины по поводу бесплодия в эякуляте обнаруживают увеличение содержания круглых клеток, целесообразно проведение углубленного исследования – оценки содержания лейкоцитов в сперме. При превышении порогового значения этого показателя рекомендуют выполнять микробиологическое (культуральное) исследование эякулята на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы, а также молекулярно-биологическое исследование спермы для выявления хламидийной, микоплазменной и уреоплазменной инфекций. Лечение по поводу выявленных инфекционно-воспалительных заболеваний позволяет добиться нормализации окислительно-восстановительного баланса в сперме, снизить уровень фрагментации ДНК сперматозоидов и повысить вероятность зачатия как естественным путем, так и с применением вспомогательных репродуктивных технологий [46, 47].

Ожирение. Избыточную продукцию АФК и нарушение гормональной регуляции считают основными патогенетическими механизмами снижения репродуктивной функции у мужчин, страдающих ожирением. Избыток жировой ткани также может вызывать активацию системных воспалительных реакций, препятство-

вать копулятивной активности и приводить к нарушению терморегуляции и нагреву органов мошонки, способствующим увеличению индекса фрагментации ДНК сперматозоидов и снижению вероятности зачатия. В связи с этим, а также принимая во внимание широкую распространенность ожирения среди населения, при консультировании мужчин по поводу бесплодия в обязательном порядке необходимо проводить объективное обследование и измерения, позволяющие выявить избыток жировой ткани (рост, индекс массы тела, окружность талии и др.), и при наличии показаний направлять пациентов на соответствующее лечение к профильным специалистам. Негативное влияние ожирения на фертильность мужчин обратимо, при соблюдении рекомендаций и нормализации массы тела показатели спермограмм улучшаются, а также снижается доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК [48, 49].

Многообразие факторов, способствующих усилению реакций ОС в организме, противостоит антиоксидантная система, ее эндогенные (ферменты – супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и экзогенные (поступающие с пищей витамины А, С, Е, бета-каротин, селен, цинк и др.) элементы обеспечивают стабильную работу органов и систем, включая мужскую половую систему. Витамин А и бета-каротин участвуют в регуляции функции клеток Сертоли и Лейдига, обеспечивают пролиферацию сперматогенного эпителия и акросомальные реакции сперматозоидов. Витамин С необходим для снижения доли функционально несовершенных, неподвижных и аномальных сперматозоидов, его содержание коррелирует со степенью фрагментации содержащихся в них молекул ДНК. Витамин Е входит в состав клеточных мембран и препятствует их окислительному повреждению, взаимодействуя со свободными радикалами и перекисями жирных кислот. Он также необходим для обеспечения реакций с атомом селена с целью активации эндогенной ферментативной антиоксидантной защиты и стабилизации митохондриальных мембран. Селен также играет важную роль в регуляции секреции тестостерона яичками и обеспечивает реакции капацитации. Цинк важен для поддержания нормального функционирования яичек, придатков яичек и предстательной железы, он входит в состав молекул-регуляторов клеточного цикла и сперматогенеза, участвует в обеспечении акросомальных реакций. Недостаток содержания любого из компонентов антиоксидантной системы может привести к сбою в регуляции и смещению баланса в сторону окисления, приводящего к повреждению мембран сперматозоидов, молекул ДНК и снижению способности к зачатию [50–52].

В последние годы исследователям удалось обнаружить, что употребление содержащих антиоксиданты препаратов позволяет восстановить фертильность мужчинам со сниженной вследствие влияния ОС репродуктивной функцией, такое лечение также может быть рекомендовано с целью прекоцепционной подготовки к протоколу ВРТ [53]. Продолжаются исследования, нацеленные на поиск оптимальных дозировок и режимов

применения препаратов и биологических добавок к пище, обладающих антиоксидантными эффектами и способствующих восстановлению сниженного на фоне гиперпродукции АФК репродуктивного потенциала. Особый интерес вызывают работы по изучению влияния на показатели эякулята комплексов витаминов и микроэлементов с применением персонализированного подхода – у мужчин с клиническими признаками, указывающими на высокую вероятность ОС: при идиопатическом бесплодии, бесплодии на фоне простатита, при подтвержденном инфекционно-воспалительном процессе. Эти исследования были проведены в России и продемонстрировали эффективность назначения Селцинк Плюс – комплекса микроэлементов и витаминов, позволяющего устранить в организме мужчины недостаток цинка, селена, витаминов С, Е и бета-каротина, необходимых для обеспечения работы репродуктивной системы. Так, согласно результатам исследования, проведенного А.И. Неймарком и И.И. Клепиковой, у пациентов с идиопатическим бесплодием прием комплекса Селцинк Плюс по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 3 мес способствовал увеличению числа, подвижности и доли нормальных форм сперматозоидов на 59%, 39% и 24% соответственно [54]. Назначение приема Селцинк Плюс по 2 таблетки один раз в день бесплодным мужчинам с хроническим простатитом в исследовании А.В. Сивкова и соавт. через 3 мес также привело к достоверному увеличению объема эякулята, концентрации, общей подвижности и числа нормальных форм сперматозоидов [55]. Е.В. Кульчавеня и А.В. Осадчий исследовали прием комплекса Селцинк Плюс пациентами с туберкулезом предстательной железы, при этом оказалось, что комплекс способствовал сохранению ключевых параметров эякулята – числа, подвижности и доли нормальных форм сперматозоидов при проведении противотуберкулезного лечения [56]. В Международном центре репродуктивной медицины мы рекомен-

дуем прием комплекса Селцинк Плюс по 2 таблетки 1 раз в день мужчинам, состоящим в бесплодном браке, и с целью прекоцепционной подготовки при выявлении клинических или лабораторных признаков, указывающих на вероятность снижения репродуктивной функции вследствие ОС. Так же как и авторы опубликованных работ, мы не сталкивались в ходе применения комплекса Селцинк Плюс с побочными эффектами и нежелательными явлениями.

В заключение следует отметить, что достигнутый в последние годы прогресс в понимании патогенетических механизмов ОС, вызывающих снижение репродуктивной функции мужчин, позволил сделать вывод о ее тесной связи с многочисленными факторами образа жизни, окружающей среды и общего состояния здоровья организма, что позволяет объяснить широкое распространение этой проблемы и глобальные негативные тенденции снижения числа сперматозоидов в сперме. В то же время появление в арсенале специалистов эффективных инструментов для своевременной диагностики и коррекции этих нарушений, в том числе и препаратами с антиоксидантными свойствами, позволяет рассчитывать на успешное преодоление проблемы бесплодия. Несмотря на необходимость продолжения исследований для выявления оптимальных режимов применения антиоксидантов, сегодняшняя актуальность проблемы мужского бесплодия, вызванного ОС, указывает на важность информирования врачей первичного звена и специалистов по репродуктивной медицине о целесообразности внедрения персонализированного подхода к применению антиоксидантов с доказанной эффективностью, включая Селцинк Плюс, для улучшения характеристик эякулята и повышения вероятности зачатия.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. *Infertility prevalence estimates, 1990–2021.* Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum Reprod Update* 2023; 29 (2): 157–76. DOI: 10.1093/humupd/dmac035. PMID: 36377604.
3. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen.* 5th ed. Geneva: World Health Organization, 2010.
4. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen.* 6th ed. Geneva: World Health Organization, 2021.
5. Boeri L, Belladelli F, Capogrosso P et al. Normal sperm parameters per se do not reliably account for fertility: A case-control study in the real-life setting. *Andrologia* 2021; 53 (1): e13861. DOI: 10.1111/and.13861. PMID: 33125742.
6. Божедомов В.А., Николаева М.А., Ушакова И.В. и др. Структура нарушений качества спермы у мужчин из бесплодных пар и алгоритм ведения таких пациентов в специализированных учреждениях третьего уровня. *Акушерство и гинекология.* 2020; 11: 159–167. DOI: 10.18565/aig.2020.11.159-167
7. [Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Ushakova I.V. et al. *Struktura narusheniy kachestva spermy u muzhchin iz besplodnykh par i algoritm vedeniya takih pacientov v specializirovannykh uchrezhdeniyah tret'ego urovnya. Akusherstvo i ginekologiya.* 2020; 11: 159–167. DOI: 10.18565/aig.2020.11.159-167 (in Russian).]
8. Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World J Mens Health* 2019; 37 (3): 296–312.
9. Agarwal A, Allamaneni SS, Said TM. Chemiluminescence technique for measuring reactive oxygen species. *Reprod Biomed Online* 2004; 9 (4): 466–8. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)61284-9. PMID: 15511350.
10. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczner J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent European J Urol* 2013; 66 (1): 60–7. DOI: 10.5173/cej.2013.01.art19
11. Kothari S, Thompson A, Agarwal A, du Plessis SS. Free radicals: their beneficial and detrimental effects on sperm function. *Indian J Exp Biol* 2010; 48 (5): 425–35. PMID: 20795359
12. Vessey W, Perez-Miranda A, Macfarquhar R et al. Reactive oxygen species in human semen: validation and qualification of a chemiluminescence assay. *Fertil Steril* 2014; 102 (6): 1576–83.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.009
13. Roychoudhury S, Sharma R, Sikka S, Agarwal A. Diagnostic application of total antioxidant capacity in seminal plasma to assess oxidative stress in male factor infertility. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33 (5): 627–35. DOI: 10.1007/s10815-016-0677-5

13. Gomes E, Irvine D, Aitken R. Evaluation of a spectrophotometric assay for the measurement of malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals in human spermatozoa: Relationships with semen quality and sperm function. *Int J Androl sL* 1998; 21: 81–94. DOI: 10.1046/j.1365-2605.1998.00106.x
14. Cambi M, Tamburrino L, Marchiani S et al. Development of a specific method to evaluate 8-hydroxy, 2-deoxyguanosine in sperm nuclei: relationship with semen quality in a cohort of 94 subjects. *Reproduction* 2013; 145 (3): 227–35. DOI: 10.1530/REP-12-0404
15. Henkel R, Morris A, Vogiatzi P et al. Predictive value of seminal oxidation-reduction potential analysis for reproductive outcomes of ICSI. *Reprod Biomed Online* 2022; 45 (5): 1007–20. DOI: 10.1016/j.rbmo.2022.05.010
16. Niu J, Chang Q, Xu J et al. Relationship of the levels of reactive oxygen species in the fertilization medium with the outcome of in vitro fertilization following brief incubation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1133566. DOI: 10.3389/fendo.2023.1133566. PMID: 36950698; PMCID: PMC10025477.
17. Degirmenci Y, Demirdag E, Guler I et al. Impact of the sexual abstinence period on the production of seminal reactive oxygen species in patients undergoing intrauterine insemination: A randomized trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2020; 46 (7): 1133–9. DOI: 10.1111/jog.14308
18. Sokol P, Drakopoulos P, Polyzos NP. The Effect of Ejaculatory Abstinence Interval on Sperm Parameters and Clinical Outcome of ART. A Systematic Review of the Literature. *J Clin Med* 2021; 21; 10 (15): 3213. DOI: 10.3390/jcm10153213. PMID: 34361997
19. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. 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): 635–45. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.04.010. PMID: 27113031.
20. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK et al. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2002; 78: 491–9.
21. Dietrich M, Block G, Norkus EP et al. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase γ -tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 160–6.
22. Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K et al. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 2010; 93 (1): 89–95. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.073. PMID: 18973890.
23. Tummer H, Haberman H, Haas J, Pummer K. The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones. *Hum Reprod* 2002; 16 (6): 1554–9
24. Finelli R, Mottola F, Agarwal A. Impact of Alcohol Consumption on Male Fertility Potential: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 19 (1): 328. DOI: 10.3390/ijerph19010328. PMID: 35010587; PMCID: PMC8751073.
25. Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S et al. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2017; 34 (1): 38–47. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.09.012
26. Leisegang K, Dutta S. Do lifestyle practices impede male fertility? *Andrologia* 2021; 53 (1): e13595. DOI: 10.1111/and.1359
27. Rao W, Li Y, Li N et al. The association between caffeine and alcohol consumption and IVF/ICSI outcomes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022; 101 (12): 1351–63. DOI: 10.1111/aogs.14464
28. Rossi BV, Berry KF, Hornstein MD et al. Effect of alcohol consumption on in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 2011; 117 (1): 136–42. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31820090e1. PMID: 21173655; PMCID: PMC4487775.
29. Sermondade N, Elloumi H, Berthaut I et al. Progressive alcohol-induced sperm alterations leading to spermatogenic arrest, which was reversed after alcohol withdrawal. *Reprod Biomed Online* 2010; 20 (3): 324–7. DOI: 10.1016/j.rbmo.2009.12.003. PMID: 20117050.
30. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Chehrizi M. Effects of Aerobic, Resistance, and Combined Exercise on Markers of Male Reproduction in Healthy Human Subjects: A Randomized Controlled Trial. *J Strength*

- Cond Res 2019; 33 (4): 1130–45. DOI: 10.1519/JSC.0000000000002389
31. Rosety MÁ, Díaz AJ, Rosety JM et al. Exercise improved semen quality and reproductive hormone levels in sedentary obese adults. *Nutr Hosp* 2017; 34 (3): 603–7. DOI: 10.20960/nh.549. PMID: 28627195
 32. Lavín-Pérez AM, Collado-Mateo D, Villafaina S, Calle-Guisado V. The Role of Exercise to Reduce the Impact of Diabetes in the Seminal Quality: A Systematic Review *Medicina (Kaunas)* 2021; 57 (2): 159. DOI: 10.3390/medicina57020159. PMID: 33578871; PMCID: PMC7916555.
 33. Gaskins AJ, Afeiche MC, Hauser R et al. Paternal physical and sedentary activities in relation to semen quality and reproductive outcomes among couples from a fertility center. *Hum Reprod* 2014; 29 (11): 2575–82. DOI: 10.1093/humrep/deu212. PMID: 25164027; PMCID: PMC4191451.
 34. Minas A, Fernandes ACC, Maciel Júnior VL et al. Influence of physical activity on male fertility. *Andrologia* 2022; 54 (7): e14433. DOI: 10.1111/and.14433. PMID: 35415898.
 35. Zhao F, Hong X, Wang W et al. Effects of physical activity and sleep duration on fertility: A systematic review and meta-analysis based on prospective cohort studies. *Front Public Health* 2022; 10: 1029469. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1029469
 36. Peake JM, Suzuki K, Coombes JS. The influence of antioxidant supplementation on markers of inflammation and the relationship to oxidative stress after exercise. *J Nutr Biochem* 2007; 18 (6): 357–71. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2006.10.005. PMID: 17156994.
 37. Nochaiwong S, Ruengorn C, Thavorn K et al. Global prevalence of mental health issues among the general population during the coronavirus disease-2019 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 10173. DOI: 10.1038/s41598-021-89700-8. PMID: 33986414; PMCID: PMC8119461.
 38. Eskiocak S, Gozen AS, Kilic AS, Molla S. Association between mental stress & some antioxidant enzymes of seminal plasma. *Indian J Med Res* 2005; 122 (6): 491–6. PMID: 16517999.
 39. Fenster L, Katz DF, Wyrobek AJ et al. Effects of psychological stress on human semen quality. *J Androl* 1997; 18 (2): 194–202. PMID: 9154514.
 40. Kleshchev M, Osadchuk A, Osadchuk L. Impaired semen quality, an increase of sperm morphological defects and DNA fragmentation associated with environmental pollution in urban population of young men from Western Siberia, Russia. *PLoS One* 2021; 16 (10): e0258900. DOI: 10.1371/journal.pone.0258900. PMID: 34679097; PMCID: PMC8535459.
 41. Schrader SM, Marlow KL. Assessing the reproductive health of men with occupational exposures. *Asian J Androl* 2014; 16 (1): 23–30. DOI: 10.4103/1008-682X.122352
 42. Мужское бесплодие. Клинические рекомендации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/5_2 [Muzhskoe besplodie. Klinicheskie rekomendacii. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/5_2 (in Russian).]
 43. Meucci E, Milardi D, Mordente A et al. Total antioxidant capacity in patients with varicoceles. *Fertil Steril* 2003; 79 (Suppl. 3): 1577–83. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00404-7. PMID: 12801563.
 44. Agarwal A, Prabakaran S, Allamaneni SS. Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2006; 12 (5): 630–3. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)61190-x. PMID: 16790111.
 45. Крупин В.Н., Нашивочникова Н.А., Уездный М.Н. Антиоксидантная терапия мужского бесплодия у пациентов с варикоцеле. *Урологические ведомости*. 2021; 11 (4): 294–304. DOI: 10.17816/uoved87550 [Krupin V.N., Nashivochnikova N.A., Uezdnyj M.N. Antioksidantnaya terapiya muzhskogo besplodiya u pacientov s varikocele. *Urologicheskie vedomosti*. 2021; 11 (4): 294–304. DOI: 10.17816/uoved87550 (in Russian).]
 46. Ochsendorf FR. Infections in the male genital tract and reactive oxygen species. *Hum Reprod Update* 1999; 5 (5): 399–420. DOI: 10.1093/humupd/5.5.399. PMID: 10582780.
 47. Jung JH, Kim MH, Kim J et al. Treatment of leukocytospermia in male infertility: a systematic review. *World J Mens Health* 2016; 34: 165–72. DOI: 10.5534/wjmh.2016.34.3.165
 48. Корнеев И.А., Мацуева И.А. Мужское бесплодие, метаболический синдром и ожирение. *Урологические ведомости*. 2021; 11 (2): 153–62. DOI: 10.17816/uoved61509 [Korneev I.A., Macueva I.A. Muzhskoe besplodie, metabolicheskij sindrom i ozhirenie. *Urologicheskie vedomosti*. 2021; 11 (2): 153–62. DOI: 10.17816/uoved61509 (in Russian).]
 49. Mir J, Franken D, Andrabi SW et al. Impact of weight loss on sperm DNA integrity in obese men. *Andrologia* 2018; 1. DOI: 10.1111/and.12957
 50. Calogero AE, Condorelli RA, Russo GI, La Vignera S. Conservative Nonhormonal Options for the Treatment of Male Infertility: Antibiotics, Anti-Inflammatory Drugs, and Antioxidants. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4650182. DOI: 10.1155/2017/4650182
 51. Zhou X, Shi H, Zhu S et al. Effects of vitamin E and vitamin C on male infertility: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2022; 54 (8): 1793–805. DOI: 10.1007/s11255-022-03237-x. PMID: 35604582.
 52. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczzer J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent European J Urol* 2013; 66 (1): 60–7. DOI: 10.5173/cej.2013.01.art19
 53. de Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Review* 2022; 5: CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub5.
 54. Неймарк А.И., Клепикова И.И. Применение препарата Селцинк Плюс у мужчин с нарушением фертильности. *Андрология и генитальная хирургия*. 2013; 4: 77–80. [Nejmark A.I., Klepikova I.I. Primenenie preparata Selcink plus u muzhchin s narusheniem fert'il'nosti. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2013; 4: 77–80 (in Russian).]
 55. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Евдокимов В.В. и др. Эффективность и безопасность препарата Селцинк Плюс у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом и нарушениями фертильности. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (7): 5–9. [Sivkov A.V., Oshchepkov V.N., Evdokimov V.V. et al. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Selcink Plus u pacientov s hronicheskim neinfekcionnym prostatitom i narusheniyami fert'il'nosti. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (7): 5–9 (in Russian).]
 56. Кульчавеня Е.В., Осадчий А.В. Эффективность сперматопротективной терапии на основе Селцинк Плюс у больных туберкулезом предстательной железы. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (7): 22–26. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.7.22-26 [Kul'chavenya E.V., Osadchij A.V. Effektivnost' spermatoprotektivnoj terapii na osnove Selcink Plus u bol'nyh tuberkulezom predstate'noj zhelezy. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (7): 22–26. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.7.22-26 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Корнеев Игорь Алексеевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. урологии, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова»; медицинский директор, АО «Международный центр репродуктивной медицины». E-mail: iakorneyev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7347-1901; Scopus Author ID: 6506000592; Researcher ID: R-3046-2017

Igor A. Korneyev – D. Sci. (Med.), Full Prof., Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; International Center for Reproductive Medicine. E-mail: iakorneyev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7347-1901; Scopus Author ID: 6506000592; Researcher ID: R-3046-2017

Поступила в редакцию / Received: 04.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 05.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 15.06.2023