

Мужское бесплодие, связанное с окислительным стрессом сперматозоидов: патогенез и терапевтический подход

Р.И. Овчинников, <https://orcid.org/0000-0001-8219-5216>, riododc@rambler.ru

Российско-финский центр репродуктивной медицины «СканФерт»; 119192, Россия, Москва, Мичуринский пр-т, д. 7

Резюме

Бесплодие определяется как неспособность пары забеременеть после по крайней мере одного года регулярной половой жизни. Это состояние стало глобальной проблемой здравоохранения, затрагивающей примерно 187 млн пар во всем мире, и около половины случаев связаны с мужскими факторами. Существует несколько внешних и внутренних факторов бесплодия. Один из основных – окислительный стресс, который является распространенной причиной нескольких состояний, связанных с мужским бесплодием. Высокие уровни активных форм кислорода (АФК) ухудшают качество спермы, уменьшая подвижность и увеличивая повреждение ДНК, белка и липидов. Если разрывы в нитях не восстанавливаются, клетка подвергается апоптозу, программируемой гибели. Комплексные антиоксиданты считаются эффективными для улучшения параметров мужской фертильности благодаря синергическим эффектам различных компонентов. Большинство из них действуют путем снижения концентрации АФК, тем самым улучшая качество спермы. Кроме того, в представленном обзоре рассмотрены другие природные молекулы – мио-инозитол и D-хиро-инозитол, которые улучшают качество спермы. В сперматозоидах они участвуют во многих сигнальных механизмах, которые регулируют уровни цитоплазматического кальция, емкость и функцию митохондрий. С другой стороны, D-хиро-инозитол участвует в подавлении стероидогенного фермента ароматазы, тем самым увеличивая уровень тестостерона. В этом обзоре мы анализируем процессы, связанные с окислительным стрессом в мужской фертильности, и механизмы действия различных молекул, а также рассматриваем возможности коррекции различных нарушений мужской репродуктивной сферы.

Ключевые слова: активные формы кислорода, антиоксиданты, инозитолы, стимуляция сперматогенеза, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, апоптоз, пироптоз

Для цитирования: Овчинников Р.И. Мужское бесплодие, связанное с окислительным стрессом сперматозоидов: патогенез и терапевтический подход. *Медицинский совет*. 2022;16(5):46–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-46-53>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Male infertility associated with oxidative stress of spermatozoa: pathogenesis and therapeutic approach

Ruslan I. Ovchinnikov, <https://orcid.org/0000-0001-8219-5216>, riododc@rambler.ru

Russian-Finnish Center for Reproductive Medicine “ScanFert”; 7, Michurinsky Ave., Moscow, 119192, Russia

Abstract

Infertility is defined as not being to get pregnant for a couple after at least a year of regular sexual life. The condition has become a global health issue affecting about 187 million couples worldwide, and about half of the cases are associated with male factors. There are several external and internal factor infertility. Oxidative stress, which is a common cause of several conditions associated with male infertility is one of the main factors. High levels of reactive oxygen species (ROS) decrease sperm quality through reducing sperm motility and increasing damage to DNA, protein, and lipids. If DNA strand breaks are not repaired, a cell undergoes apoptosis, programmed cell death. The combination antioxidants are considered effective in improving male fertility parameters due to synergistic effects of various components. The mechanism of action of most of them is directed toward reducing ROS concentration, thereby improving sperm quality. In addition, this review considers other natural molecules - myo-inositol and D-chiro-inositol, which improve sperm quality. They are involved in many signalling mechanisms in spermatozoa that regulate cytoplasmic calcium levels, mitochondrial capacity and function. On the other hand, D-chiro-inositol is involved in the inhibition of steroidogenic aromatase enzymes, thereby increasing testosterone levels. In this review, we analyse the processes associated with oxidative stress in male fertility and the mechanisms of action of various molecules, as well as consider treatment options for management of various male reproductive system disorders.

Keywords: reactive oxygen species, antioxidants, inositols, stimulation of spermatogenesis, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, apoptosis, pyroptosis

For citation: Ovchinnikov R.I. Male infertility associated with oxidative stress of spermatozoa: pathogenesis and therapeutic approach. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(5):46–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-46-53>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бесплодный брак – отсутствие беременности у партнерши в течение 1 года регулярной половой жизни без предохранения – встречается примерно у 15% пар во всем мире [1]. Бесплодие стало глобальной проблемой здравоохранения, встречающейся примерно у 187 млн пар во всем мире, и примерно половина случаев связана с так называемым мужским фактором [2].

Образ жизни [3, 4], генетические причины [5] и окружающая среда, такие как воздействие химических веществ [6], представляют собой факторы риска мужского бесплодия. Кроме того, некоторые патологии, связанные с окислительным стрессом и повреждением ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты), включая варикоцеле и эндокринный дисбаланс, могут вызывать бесплодие [3].

Окислительный стресс, вызванный высоким содержанием активных форм кислорода (АФК), наблюдается у 30–80% бесплодных пациентов [7, 8]. Высокие уровни АФК способствуют ухудшению качества спермы главным образом за счет снижения подвижности и повышения уровней окисления ДНК, окисления белков и перекисного окисления липидов [9].

Действительно, АФК представляют собой основной фактор, способствующий мужскому идиопатическому бесплодию. В последние годы мужское бесплодие, связанное с окислительным стрессом сперматозоидов (ОСС), появилось как термин, определяющий бесплодных мужчин с аномальными характеристиками спермы и ОСС, и встречается у 37,2 млн мужчин.

ОСС характеризуется аномальными параметрами спермы без четкой причины идиопатического бесплодия [10] и является новым фактором риска мужского бесплодия. В качестве лечения идиопатического бесплодия рекомендуются антиоксиданты. Интересно, что различные антиоксиданты проявляют синергические эффекты, что делает антиоксидантные комплексы эффективным средством лечения мужского бесплодия [10], которое включает в себя несколько различных соединений. Большинство из них действуют, снижая уровень АФК и тем самым улучшая подвижность сперматозоидов [11]. В то время как физиологические уровни АФК необходимы для регуляции функций спермы, их чрезмерное количество может подавить антиоксидантные механизмы, ответственные за защиту сперматозоидов.

ПАТОГЕНЕЗ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК

Когда продукция АФК проходит антиоксидантную защиту, опасные эффекты на сперматозоиды можно резюмировать как увеличение повреждения перекисного окисления липидов и ДНК и снижение подвижности, морфологии и жизнеспособности сперматозоидов, которые связаны со значимым снижением их фертильности [12, 13].

Кроме того, основной мишенью АФК является перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот с образованием высокореактивных липидов и альдегидов, которые вступают в реакцию с клеточными компонентами, вызывая увеличение содержания АФК [3, 14].

Сперматозоиды также особенно чувствительны к повреждению, вызванному чрезмерным количеством АФК, потому что их плазматические мембраны содержат большое количество полиненасыщенных жирных кислот в виде докозогексаеновой кислоты, где шесть двойных связей между их метиленовыми группами не конъюгированы. Полиненасыщенные жирные кислоты подвергаются перекисному окислению липидов АФК, что снижает целостность мембран [15].

Как уже упоминалось ранее, избыток АФК может повредить не только текучесть мембраны сперматозоидов, но и ядерную ДНК. Повреждение, связанное с ДНК сперматозоидов, может привести к атаке на азотистые основания, двух- или одностранным разрыву ДНК и изменениям хроматина [16].

Предыдущие исследования, проведенные по окислительному стрессу ДНК сперматозоидов, показали, что гуанозин и аденозин относятся к числу наиболее чувствительных к окислению нуклеотидов [4].

Широко известно, что генетический материал структурирован в сильно конденсированной и компактной форме для повышения стабильности, и в соответствующее время ДНК деконденсируется для передачи генетической информации [16].

В связи с этим избыток АФК может способствовать деконденсации ДНК, подвергая ее повреждению свободными радикалами. Репарация ДНК может происходить только на определенных стадиях спермиогенеза, который не включает стадию конденсации. Фактически после начальных стадий последний шанс на восстановление происходит с помощью цитоплазмы яйцеклетки. Если разрывы в нитях не восстанавливаются, клетка подвергается апоптозу и, следовательно, программируемой гибели [13, 14].

БОРЬБА С ОКИДАТИВНЫМ СТРЕССОМ

Хорошо известно, что причиной многих проблем с фертильностью является оксидативный стресс – широко распространенное патологическое состояние, признаки которого можно обнаружить у большинства мужчин с бесплодием. Это повреждение активными формами кислорода клеток сперматогенеза (прежде всего, сперматозоидов), при этом источниками оксидативного стресса могут быть и сами сперматозоиды, и лейкоциты спермы.

Причины оксидативного стресса различны: сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, сердечно-сосудистые и системные, а также онкологические заболевания; влияние неблагоприятных факторов образа жизни, курение, ожирение, алкоголизм, употребление наркотических и психотропных веществ – все, что может приводить к тому, что репродуктивный потенциал мужчины, к сожалению, значительно снижается.

Почему же сперматозоиды так уязвимы перед оксидативными стрессом? Сперматозоид – это клетка, представляющая собой ядро, несущее генетический материал, снабженное жгутиком, который обеспечивает подвижность.

Мембраны сперматозоидов содержат большое количество полиненасыщенных жирных кислот, и когда оксидативный стресс повреждает мембрану, снижается их подвижность. Сперматозоиды почти не имеют собственной антиоксидантной системы в цитоплазме, поэтому их ДНК беззащитна перед прямым воздействием активных форм кислорода. Но в семенной плазме (жидкости, окружающей сперматозоиды) содержатся защитные факторы. Поэтому с активными формами кислорода и свободными радикалами можно бороться, применяя антиоксидантную терапию.

Следует честно сказать, что антиоксидантная терапия при наличии оксидативного стресса в первую очередь влияет на подвижность и концентрацию сперматозоидов, что повышает у пары шансы на возможность наступления естественной беременности. В то же время она практически не влияет на морфологию сперматозоидов [17].

Фолиевая кислота

Фолиевая кислота представляет собой витамин В (В9), который играет жизненно важную роль в синтезе нуклеиновых кислот и метаболизме аминокислот. Она обладает сродством к свободным радикалам, что и послужило ее использованию в качестве потенциального антиоксиданта для лечения мужского бесплодия. Потребление фолиевой кислоты связано с более низким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Одно из исследований показало, что ежедневное потребление 700 мкг фолиевой кислоты было связано с уменьшением на 30% риска развития трисомии 21-й пары, дисомии по XX хромосоме и анеуплоидией ДНК [18].

Недавние систематический обзор и метаанализ проанализировали 7 рандомизированных контролируемых исследований с участием субфертильных мужчин для оценки пероральных добавок фолиевой кислоты отдельно или в комбинации с сульфатом цинка, оценивая ингибин В, ФСГ (фолликулостимулирующий гормон), тестостерон и сопутствующие характеристики спермы, такие как концентрация, морфология и подвижность. Как следствие, добавки с фолиевой кислотой значительно улучшают концентрацию сперматозоидов [19, 20].

L-карнитин

L-карнитин обнаруживается в виде свободных или ацетилированных форм в эпидидимальной ткани, семенной плазме и сперматозоидах [21, 22].

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 100 пациентов, принимающих L-карнитин, показало значительное улучшение качества спермы, в частности, концентрации и подвижности сперматозоидов [23].

Многоцентровое исследование 100 пациентов, получавших 3 г/сут перорального L-карнитина в течение 4 мес., показало, что L-карнитин увеличивает подвиж-

ность сперматозоидов и общее количество эякулированных сперматозоидов [24].

В конечном счете систематический обзор количественно оценил эффективность L-карнитина и (или) ацетил-L-карнитина. Результаты показали, что оба карнитина, вероятно, улучшают общую подвижность сперматозоидов и снижают количество сперматозоидов с неправильной морфологией [25].

L-аргинин

L-аргинин активно участвует в образовании сперматозоидов и предотвращает перекисное окисление мембранных липидов [13]. Существуют доказательства того, что низкие концентрации NO увеличивают капацитацию сперматозоидов человека [26]. Основываясь на способности L-аргинина увеличивать выработку NO, вполне вероятно, что L-аргинин защищает сперматозоиды от перекисного окисления липидов. Эти результаты убедительно подтверждают предположение о том, что L-аргинин улучшает качество сперматозоидов через биосинтез оксида азота [27]. Аминокислота улучшала объем, концентрацию, подвижность, жизнеспособность и морфологию сперматозоидов без побочных эффектов [28].

N-ацетилцистеин

С 1960-х гг. N-ацетилцистеин (НАС) широко описывается как муколитический агент. Благодаря способности соединения разрывать дисульфидные связи в высокомолекулярных гликопротеинах слизи НАС также рассматривается как вариант лечения заболеваний, связанных с окислительным стрессом. Кроме того, в нескольких исследованиях *in vitro* сообщалось об эффективной антиоксидантной активности НАС с использованием различных окислителей, субстратов и методов оценки окислительных процессов [13, 29].

В недавней работе были исследованы параметры спермы, содержание протамина, целостность ДНК и окислительный стресс до варикоцелэктомии и через 3 мес. Аномальные параметры спермы, дефицит протамина, фрагментация ДНК и ОСС были значительно снижены как в контрольной, так и в группе лечения по сравнению с дооперационным периодом. В частности, НАС значительно улучшил дефицит протамина и фрагментацию ДНК [30].

Еще одно рандомизированное слепое клиническое исследование на 50 мужчинах с астенотератозооспермией показало, что после лечения НАС (600 мг 3 раза в день) исследователи обнаружили значительное увеличение концентрации и подвижности сперматозоидов, тогда как доля аномальной морфологии и фрагментации ДНК значительно снизилась [31].

Цинк

Цинк обладает антиапоптотическими и антиоксидантными свойствами с потенциальным положительным эффектом на сперматогенез. Протективный эффект цинка на структуру сперматозоидов, вероятно, может

быть самым важным защитным механизмом мужской фертильности. Аномалии жгутика, гипертрофия и гиперплазия волокнистой оболочки, нарушение аксонемы, дефекты внутренних микротрубочек, отсутствующий срединный элемент – все связаны с дефицитом цинка [32].

Исследования показали положительный эффект от добавления цинка у пациентов с идиопатическим бесплодием на увеличение концентрации сперматозоидов, прогрессирующую подвижность и целостность сперматозоидов и частоту наступления беременности [33, 34].

A.E. Otu et al. рандомизировали 45 мужчин с астенозооспермией в 4 группы: цинк, цинк + витамин E, цинк + витамин E и C, без терапии. Через 3 мес. терапия, включавшая цинк самостоятельно или в сочетании с витамином E или витамином E + C, приводила к значительному улучшению параметров спермограммы, снижению ОСС, апоптоза и уровня фрагментации ДНК сперматозоидов [32]. Однако результаты этого исследования ограничены из-за небольшого размера выборки.

Селен

Селен является важным микроэлементом, участвующим в сперматогенезе. Он обеспечивает защиту ДНК сперматозоидов от повреждения ОСС. Механизм до конца неясен. Считается, что селен увеличивает функцию биологического глутатиона, поскольку он является основным компонентом определенной группы белков, называемых селеноферментами. Существует более 25 селенопротеинов, таких как гидропероксид фосфолипида глутатионпероксидазы [35] и сперматозоидный селенопротеин супероксид глутатионпероксидазы [36], которые помогают поддерживать структурную целостность сперматозоидов [37].

Морфологические аномалии и нарушение подвижности сперматозоидов являются одними из наиболее распространенных видов патоспермии, связанных с дефицитом селена [38]. Селен в основном изучали в сочетании с другими витаминами, особенно с витамином E, так как хорошо известно, что в синергии с селеном он работает как антиоксидант [39]. M.R. Safarinejad и S. Safarinejad сообщили о статистически значимом улучшении всех параметров спермы у мужчин, получавших 200 мкг селена отдельно или в комбинации с N-ацетилцистеином в течение 26 нед. [40].

Было установлено, что селен оказывает благоприятное влияние на жизнеспособность сперматозоидов, обеспечивая защиту от АФК [41].

Витамин E

Витамин E (α -токоферол) способен инактивировать свободные гидроксильные радикалы и супероксидные анионы, тем самым уменьшая перекисное окисление липидов, инициируемое АФК на уровне плазмемных мембран. Поэтому этот антиоксидант защищает компоненты мембран сперматозоидов от повреждения ОСС. Установлена прямая связь между уровнями витамина E в семенной плазме и процентом подвижных спермато-

зоидов в сперме [42]. Кроме того, более низкие уровни витамина E наблюдались в сперме бесплодных мужчин [43].

S.A. Suleiman et al. исследовали пероральное применение 300 мг ежедневного витамина E у бесплодных мужчин, выявив значительное улучшение подвижности сперматозоидов, сопровождающееся уменьшением показателей ОСС в группе лечения. Более того, они сообщили о 21% случаев спонтанной беременности в группе лечения по сравнению с 0% в группе плацебо [44].

Работы, исследующие витамин E в сочетании с другими витаминами, выявили значительное улучшение концентрации сперматозоидов [45, 46] вместе с уменьшением фрагментации ДНК сперматозоидов и уровня АФК в семенной плазме [46].

L. Keskes-Ammar et al. рандомизировали 54 бесплодных мужчины на две группы: одни принимали 400 мг витамина E + 225 мкг селена, а другие получали 4–5 г витамина B в день в течение 3 мес. Авторы сообщили о значительном снижении уровня малонового диальдегида – маркера перекисного окисления липидов, а также о значительном улучшении подвижности и жизнеспособности сперматозоидов в группе витамина E и селена по сравнению с другой группой [47].

Однако небольшой размер выборки является ограничением этих исследований [48].

РОЛЬ ИНОЗИТОВ В МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Мио-инозитол и D-хиро-инозитол являются природными соединениями, участвующими во многих биологических путях. Помимо метаболической активности, мио-инозитол и D-хиро-инозитол глубоко влияют на стероидогенез, регулируя пулы андрогенов и эстрогенов, вероятно, противоположными способами. Учитывая сложность механизмов действия, связанных с инозитолом, многие из их полезных эффектов все еще находятся под пристальным вниманием. Поэтому продолжающиеся исследования направлены на выявление новых возникающих ролей и механизмов, которые могут позволить клиницистам адаптировать терапию инозитолом и использовать ее в других областях медицины, до сих пор неисследованных [49].

Открытие инозитолов и их свойств

Инозитолы привлекли интерес клиницистов, особенно эндокринологов и гинекологов, только в последние 20 лет, хотя их история уходит далеко в прошлое. Она началась в 1850 г., когда немецкий врач и химик Иоганн Йозеф Шерер выделил гексагидроксициклогексан из мышечных клеток и назвал эту молекулу «Инозитол» из комбинации греческих терминов: *is* (*is*, *in*) – «сухожилие, волокно», *ose* указывает на углевод, *ite* – «эфир», *ol* – «алкоголь», а также из-за его сладкого вкуса [50]. Инозитол является важным компонентом структурных липидов, а именно фосфатидилинозитола и его различных фосфатов, включая фосфатидилинозитолфосфатные липиды [51, 52].

Мио-инозитол в основном включен в мембраны эукариотических клеток в виде фосфатидилмио-инозитола, который действует как второй мессенджер при передаче нескольких эндокринных сигналов, включая ФСГ, ТТГ (тиреотропный гормон) и инсулин.

У человека большое количество миоинов (около 1 г/сут) обеспечивается при приеме пищи, основными источниками которой являются злаки, бобовые, масличные семена и орехи [53], но значительная часть суточной потребности все еще синтезируется эндогенно почками (около 4 г/сут). Когда эндогенная продукция мио-инозитола недостаточна для удовлетворения биологических потребностей человека, становится необходимым адекватное потребление инозитола через определенные продукты питания и (или) добавки [54].

Инозитолы и репродукция человека

Помимо метаболизма глюкозы, инозитолы глубоко вовлечены в физиологию женского и мужского размножения. У женщин инозитол участвует в опосредованных ФСГ путях, регулирующих пролиферацию и созревание гранулезных клеток. Исходя из этой роли, он модулирует продукцию ФСГ-опосредованного антимюллерова гормона (АМГ), играя ключевую роль в определении созревания и транспорта ооцитов в яйцевом, а также обеспечении хорошего качества эмбрионов [55].

Как наблюдалось у женщин, в мужских репродуктивных органах мио-инозитол более распространен, чем в кровотоке, что указывает на то, что это соединение также проявляет ключевую функцию в мужском размножении. Действительно, трансгенные мыши с низким содержанием миоидов в придатке яичка демонстрировали сниженную фертильность [56].

В сперматозоидах мио-инозитол ведет себя как второй мессенджер, модулирующий внутриклеточные уровни Ca^{2+} , которые регулируют окислительный метаболизм митохондрий и выработку АТФ [13].

Поскольку митохондрии представляют собой источник энергии, они являются ключевыми органеллами для подвижности сперматозоидов, акросомальной реакции и оплодотворения [13]. Таким образом, здоровое митохондриальное состояние и, следовательно, высокий митохондриальный мембранный потенциал (ММП) считаются важными характеристиками и (или) целесообразными результатами лечения для спермы хорошего качества.

Тем не менее некоторые пациенты не могли извлечь выгоду из введения мио-инозитола. Чрезмерно высокое значение ММП может ухудшить подвижность и качество сперматозоидов, что приведет к увеличению продукции АФК [57].

В нескольких исследованиях пациентов, проходящих процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), сообщалось, что после инкубации с мио-инозитолом количество и подвижность сперматозоидов улучшились, а также увеличился процент оплодотворения [58].

Наконец, следует отметить, что мио-инозитол также способен защитить сперму бесплодных мужчин, проходя-

щих вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), от изменений, происходящих во время процедуры криоконсервации [59]. Взятые вместе, эти результаты еще раз отмечают благотворное влияние инозитола на фертильность человека.

Недавно были оценены оптимальные дозировки и сроки введения D-хиро-инозитола при различных патологиях, включая мужское бесплодие. Действительно, при оценке учитывалось его влияние на экспрессию стероидогенного фермента ароматазы, который ароматизирует андрогены до эстрогенов. В частности, лечение D-хиро-инозитолом ингибирует экспрессию фермента, что приводит к накоплению тестостерона [60].

Авторы исследования 2022 г. рассматривают влияние, которое может оказать лечение инозитолами на обычные и функциональные параметры спермы (ММП, компактность хроматина сперматозоидов и фрагментацию ДНК сперматозоидов), ОСС и беременность, выкидыш и живорождаемость. Оказалось, что инозитол может улучшить количество сперматозоидов, подвижность, акросомальную реакцию и ММП. Поэтому использование инозитолов должно быть предпочтительным у пациентов с идиопатической астенозооспермией, особенно в случае нарушения функции митохондрий сперматозоидов. Благодаря инсулин-сенсibiliзирующему действию роль этих молекул может предполагаться для лечения бесплодия, вызванного нарушением углеводного обмена [61].

Обратимость формирования пор в процессе клеточной смерти в связи с инозитолом

Биологи из США в 2022 г. обнаружили, что ингибирование фермента фосфоинозитол-3-киназы, участвующего в передаче внутриклеточных сигналов, снижает уровень клеточной гибели и предотвращает выброс клеткой медиаторов воспаления.

Число клеток в организме регулируется балансом между клеточным делением и клеточной гибелью. Поддержание постоянства числа клеток очень важно для нормального функционирования тканей и предотвращения развития опухолей.

Двойные эффекты D-хиро-инозитола (снижение эстрогенов при эстроген-чувствительных женских расстройствах, увеличение андрогенов при мужском гипогонадизме)

Сделано открытие того, что D-хиро-инозитол модулирует экспрессию фермента ароматазы, влияя на стероидогенез и, следовательно, на баланс андрогенов и эстрогенов [62]. Интересно, что исследование G. Monastra et al. показало, что добавление 1 г/сут D-хиро-инозитола в течение 1 мес. добровольцам-мужчинам с измененной гликемией и (или) гормональным статусом снижало уровни эстрона и эстрадиола в сыворотке крови (-85,0 и -14,4% соответственно) и повышало уровень тестостерона и дегидроэпиандростерона (23,4 и 13,8% соответственно). Помимо нормализации гормонального баланса, лечение D-хиро-инозитолом также снижало гликемию, инсулинемию [63]. Эти результаты, по-видимому, подтвер-

ждают, что D-хиро-инозитол функционирует как ингибитор ароматазы, явно открывая новые перспективы исследований и терапевтических применений.

Среди мужского населения потенциальной мишенью для введения D-хиро-инозитола могут быть пожилые мужчины, страдающие возрастным гипогонадизмом, у которых нарушается выработка адекватных уровней тестостерона семенниками и сперматозоидами, что приводит к дефициту андрогенов [50, 64]. Снижение сексуальной активности, потеря волос на теле, субфертильность и эректильная дисфункция представляют собой основные симптомы, которые испытывают эти пациенты, за которыми следует неизбежное снижение качества их жизни.

Для подтверждения новых интересных данных следует проводить дальнейшие исследования с более крупными когортами пациентов, и такие многообещающие результаты не следует упускать из виду. Очевидно, что еще многое предстоит понять и узнать об инозитолах [50].

АНТИОКСИДАТИВНЫЕ КОМПЛЕКСЫ И ПРЕПАРАТЫ ИНОЗИТОЛА В РОССИИ

В России доступен уникальный препарат Активерт Андро, который относится к витаминно-минеральным комплексам. В его состав входят антиоксиданты и инозитол (табл.).

Действие на организм

Специализированный комплекс Активерт Андро создан для мужчин с целью улучшения функционального состояния репродуктивной системы (сперматогенеза): нормализации качества, количества и подвижности сперматозоидов; оптимизации вязкости спермы и поддержания эректильной функции.

Свойства компонентов

Комплекс компонентов в составе препарата Активерт Андро, подобранный с учетом новейших международных исследований в области репродуктологии, обеспечивает оптимальную заботу о мужском здоровье. В состав комплекса входят такие активные компоненты, как инозит, карнипур тартрат (L-карнитин), ацетилцистеин, dl-альфа-токоферола ацетат, цинка сульфат, L-аргинин, фолиевая кислота, натрия селенит 2,5%.

Рекомендуется в качестве дополнительного источника витаминов E, фолиевой кислоты, инозита, L-карнитина, селена и цинка, цистеина (ацетилцистеина) и аргинина лицам старше 18 лет при планировании беременности для улучшения качества, количества и подвижности сперматозоидов; в комплексной терапии мужского бесплодия; при подготовке к сбору эякулята для процедуры ЭКО.

Применение. Внутрь. Взрослым по 1 табл. в день во время или после еды. Таблетку перед употреблением нужно растворить в стакане (200 мл) питьевой воды. Продолжительность приема не менее 1 мес., при необходимости прием можно повторить. Перед применением

- **Таблица.** Состав препарата Активерт Андро
- **Table.** Components in the composition of Aktifert Andro

| Наименование компонентов (активные вещества) | Количество | % от РУСП* |
|--|------------|------------|
| Витамин E (токоферол) | 30,00 мг | 300** |
| Фолиевая кислота | 200,00 мкг | 100 |
| L-карнитин | 200,00 мг | 67*** |
| Инозит | 700,00 мг | 140*** |
| Аргинин | 30,00 мг | - |
| Ацетилцистеин | 200,00 мг | - |
| Цинк | 20,00 мг | 133** |
| Селен | 55,00 мкг | 79 |

* Рекомендуемый уровень суточного потребления.

** Не превышает верхний допустимый уровень суточного потребления.

*** % от адекватного уровня потребления в соответствии с Единными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю).

рекомендуется проконсультироваться с врачом (возможна коррекция схемы и курса приема).

Применение препарата Активерт Андро совместно с соблюдением здорового образа жизни в течение 1 цикла сперматогенеза (3 мес.) обеспечивает его нормализацию: улучшение морфологии, количества и подвижности сперматозоидов, объема эякулята и вязкости спермы, уменьшение ОСС в ткани яичек, что препятствует повреждению мембран сперматозоидов, а значит, способствует повышению жизнеспособных сперматозоидов в эякуляте, нормализации выработки тестостерона, оказывает положительное влияние на либидо и потенцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антиоксиданты оказывают патогенетическое воздействие на мужское бесплодие, связанное с ОСС. Антиоксидант может представлять собой адьювантное лечение в таких случаях, избегая дальнейшего повреждения, вызванного АФК. Инозитолы играют также иные роли, чем те, которыми обладают антиоксиданты. Таким образом, независимо от их антиоксидантных свойств, активность этих молекул была широко исследована и описана. Благоприятное влияние препарата Активерт Андро на подвижность и функцию сперматозоидов может быть обусловлено их многими действиями: помимо антиоксидантных, инсулин-сенситизирующими свойствами, прокинетической активностью и гормональными регуляторными эффектами, положительным влиянием на развитие ооцитов, сперматозоидов и эмбрионов. Более того, Активерт Андро может быть интересным лечением благодаря его модуляции экспрессии ароматазы и, следовательно, увеличению уровня тестостерона. Требуются дальнейшие исследования в этой области.

Поступила / Received 31.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2022
Принята в печать / Accepted 17.02.2022

Список литературы / References

- Irvine D.S. Epidemiology and aetiology of male infertility. *Hum Reprod.* 1998;13(1 Suppl):33–44. https://doi.org/10.1093/humrep/13.suppl_1.33.
- Agarwal A., Majzoub A., Parekh N., Henkel R. A Schematic Overview of the Current Status of Male Infertility Practice. *World J Mens Health.* 2020;38(3):308–322. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190068>.
- Rashki Ghaleno L., Alizadeh A., Drevet J.R., Shahverdi A., Valojerdi M.R. Oxidation of Sperm DNA and Male Infertility. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(1):97. <https://doi.org/10.3390/antiox10010097>.
- Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. *Arab J Urol.* 2018;16(1):10–20. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2017.12.004>.
- Plaseska-Karanfilska D., Noveski P., Plaseski T., Maleva I., Madjunkova S., Moneva Z. Genetic causes of male infertility. *Balkan J Med Genet.* 2012;15(Suppl):31–34. <https://doi.org/10.2478/v10034-012-0015-x>.
- Anifandis G., Katsanaki K., Lagodonti G., Messini C., Simopoulou M., Dafopoulos K., Daponte A. The Effect of Glyphosate on Human Sperm Motility and Sperm DNA Fragmentation. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(6):1117. <https://doi.org/10.3390/ijerph15061117>.
- Iwasaki A., Gagnon C. Formation of reactive oxygen species in spermatozoa of infertile patients. *Fertil Steril.* 1992;57(2):409–416. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)54855-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)54855-9).
- Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Hum Reprod Update.* 2008;14(3):243–258. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn004>.
- Wu P.Y., Scarlata E., O'Flaherty C. Long-Term Adverse Effects of Oxidative Stress on Rat Epididymis and Spermatozoa. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(2):170. <https://doi.org/10.3390/antiox9020170>.
- Arafa M., Agarwal A., Majzoub A., Panner Selvam M.K., Baskaran S. et al. Efficacy of Antioxidant Supplementation on Conventional and Advanced Sperm Function Tests in Patients with Idiopathic Male Infertility. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(3):219. <https://doi.org/10.3390/antiox9030219>.
- Calogero A.E., Condorelli R.A., Russo G.I., La Vignera S. Conservative Nonhormonal Options for the Treatment of Male Infertility: Antibiotics, Anti-Inflammatory Drugs, and Antioxidants. *Biomed Res Int.* 2017;4650182. <https://doi.org/10.1155/2017/4650182>.
- Walczak-Jedrzejowska R., Wolski J.K., Slowikowska-Hilczler J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent European J Urol.* 2013;66(1):60–67. <https://doi.org/10.5173/cej.2013.01.art19>.
- De Luca M.N., Colone M., Gambioli R., Stringaro A., Unfer V. Oxidative Stress and Male Fertility: Role of Antioxidants and Inositols. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(8):1283. <https://doi.org/10.3390/antiox10081283>.
- Agarwal A., Rana M., Qiu E., AlBunni H., Bui A.D., Henkel R. Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility. *Andrologia.* 2018;50(11):e13126. <https://doi.org/10.1111/and.13126>.
- Sanocka D., Kurpisz M. Reactive oxygen species and sperm cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004;2:12. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-2-12>.
- Cocuzza M., Sikka S.C., Athayde K.S., Agarwal A. Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence based analysis. *Int Braz J Urol.* 2007;33(5):603–621. <https://doi.org/10.1590/s1677-55382007000500002>.
- Овчинников Р.И., Гамидов С.И., Попова А.Ю., Ижбаев С.Х. Мужское бесплодие: до и после эпохи коронавируса SARS-CoV-2. *Медицинский совет.* 2020;(13):179–187. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-179-187>.
- Ovchinnikov R.I., Gamidov S.I., Popova A.Yu., Izhbaev S.K. Male infertility: before and after the era of SARS-CoV-2. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(13):179–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-179-187>.
- Young S.S., Eskenazi B., Marchetti F.M., Block G., Wyrobek A.J. The association of folate, zinc and antioxidant intake with sperm aneuploidy in healthy non-smoking men. *Hum Reprod.* 2008;23(5):1014–1022. <https://doi.org/10.1093/humrep/den036>.
- Anderson R.A., Sharpe R.M. Regulation of inhibin production in the human male and its clinical applications. *Int J Androl.* 2000;23(3):136–144. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2605.2000.00229.x>.
- Irani M., Amirian M., Sadeghi R., Lez J.L., Latifnejad Roudsari R. The Effect of Folate and Folate Plus Zinc Supplementation on Endocrine Parameters and Sperm Characteristics in Sub-Fertile Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol J.* 2017;14(5):4069–4078. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28853101>.
- Jeulin C., Lewin L.M. Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in post-gonadal maturation of mammalian spermatozoa. *Hum Reprod Update.* 1996;2(2):87–102. <https://doi.org/10.1093/humupd/2.2.87>.
- Bahl J.J., Bressler R. The pharmacology of carnitine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1987;27:257–277. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.27.040187.001353>.
- Lenzi A., Sgrò P., Salacane P., Paoli D., Gilio B., Lombardo F. et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril.* 2004;81(6):1578–1584. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.034>.
- Garolla A., Maiorino M., Roverato A., Roveri A., Ursini F., Foresta C. Oral carnitine supplementation increases sperm motility in asthenozoospermic men with normal sperm phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase levels. *Fertil Steril.* 2005;83(2):355–361. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.10.010>.
- Miroueh A. Effect of arginine on oligospermia. *Fertil Steril.* 1970;21(3):217–219. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)37384-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)37384-8).
- Zini A., De Lamirande E., Gagnon C. Low levels of nitric oxide promote human sperm capacitation in vitro. *J Androl.* 1995;16(5):424–431. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.1995.tb00558.x>.
- Srivastava S., Desai P., Coutinho E., Govil G. Mechanism of action of L-arginine on the vitality of spermatozoa is primarily through increased biosynthesis of nitric oxide. *Biol Reprod.* 2006;74(5):954–958. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.046896>.
- Stanislavov R., Nikolova V., Rohdewald P. Improvement of seminal parameters with Prelox: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Phytother Res.* 2009;23(3):297–302. <https://doi.org/10.1002/ptr.2592>.
- Sueishi Y., Hori M., Ishikawa M., Matsu-Ura K., Kamogawa E., Honda Y. et al. Scavenging rate constants of hydrophilic antioxidants against multiple reactive oxygen species. *J Clin Biochem Nutr.* 2014;54(2):67–74. <https://doi.org/10.3164/jcbn.13-53>.
- Barekat F., Tavalae M., Deemeh M.R., Bahreinian M., Azadi L., Abbasi H. et al. A Preliminary Study: N-acetyl-L-cysteine Improves Semen Quality following Varicocelelectomy. *Int J Fertil Steril.* 2016;10(1):120–126. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2016.4777>.
- Wolfram T., Schwarz M., Reuß M., Lossow K., Ost M., Klaus S. et al. N-Acetylcysteine as Modulator of the Essential Trace Elements Copper and Zinc. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(11):1117. <https://doi.org/10.3390/antiox9111117>.
- Omu A.E., Al-Azemi M.K., Kehinde E.O., Anim J.T., Oriowo M.A., Mathew T.C. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Med Princ Pract.* 2008;17(2):108–116. <https://doi.org/10.1159/000112963>.
- Tikkiwal M., Ajmera R.L., Mathur N.K. Effect of zinc administration on seminal zinc and fertility of oligospermic males. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1987;31(1):30–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3666872/>.
- Omu A.E., Al-Qattan F., Al-Abdul-Hadi F.M., Fatinikun M.T., Fernandes S. Seminal immune response in infertile men with leukocytospermia: effect on antioxidant activity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;86(2):195–202. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(99\)00073-1](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(99)00073-1).
- Roveri A., Casasco A., Maiorino M., Dalan P., Calligaro A., Ursini F. Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase of rat testis. Gonadotropin dependence and immunocytochemical identification. *J Biol Chem.* 1992;267(9):6142–6146. Available at: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)42673-7/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)42673-7/pdf).
- Alvarez J.G., Storey B.T. Lipid peroxidation and the reactions of superoxide and hydrogen peroxide in mouse spermatozoa. *Biol Reprod.* 1984;30(4):833–841. <https://doi.org/10.1095/biolreprod30.4.833>.
- Ursini F., Heim S., Kiess M., Maiorino M., Roveri A., Wissing J., Flohé L. Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science.* 1999;285(5432):1393–1396. <https://doi.org/10.1126/science.285.5432.1393>.
- Noack-Füller G., De Beer C., Seibert H. Cadmium, lead, selenium, and zinc in semen of occupationally unexposed men. *Andrologia.* 1993;25(1):7–12. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1993.tb02674.x>.
- Burton G.W., Traber M.G. Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability. *Annu Rev Nutr.* 1990;10:357–382. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.10.070190.002041>.
- Safarinejad M.R., Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol.* 2009;181(2):741–751. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.10.015>.
- Ahsan U., Kamran Z., Raza I., Ahmad S., Babar W., Riaz M.H., Iqbal Z. Role of selenium in male reproduction – a review. *Anim Reprod Sci.* 2014;146(1–2):55–62. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2014.01.009>.
- Thérond P., Auger J., Legrand A., Jouannet P. alpha-Tocopherol in human spermatozoa and seminal plasma: relationships with motility, antioxidant enzymes and leukocytes. *Mol Hum Reprod.* 1996;2(10):739–744. <https://doi.org/10.1093/molehr/2.10.739>.
- Omu A.E., Fatinikun T., Mannazhath N., Abraham S. Significance of simultaneous determination of serum and seminal plasma alpha-tocopherol and retinol in infertile men by high-performance liquid chromatography. *Andrologia.* 1999;31(6):347–354. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0272.1999.00296.x>.
- Suleiman S.A., Ali M.E., Zaki Z.M., el-Malik E.M., Nasr M.A. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl.* 1996;17(5):530–537. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.1996.tb01830.x>.
- Kodama H., Yamaguchi R., Fukuda J., Kasai H., Tanaka T. Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertil Steril.* 1997;68(3):519–524. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)00236-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)00236-7).

46. Comhaire F.H., Christophe A.B., Zalata A.A., Dhooge W.S., Mahmoud A.M., Depuydt C.E. The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000;63(3):159–165. <https://doi.org/10.1054/plef.2000.0174>.
47. Keskes-Ammar L., Feki-Chakroun N., Rebai T., Sahnoun Z., Ghazzi H., Hammami S. et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch Androl*. 2003;49(2):83–94. <https://doi.org/10.1080/01485010390129269>.
48. Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Гамидов С.И., Квасов А.В. Антиоксидантная терапия – ключ к лечению идиопатического мужского бесплодия. *Медицинский совет*. 2017;(20):177–181. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-177-181>.
Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu., Gamidov S.I., Kvasov A.V. Antioxidant therapy is the key to the treatment of idiopathic male infertility. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(20):177–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-177-181>.
49. Dinicola S., Unfer V., Facchinetti F., Soulage C.O., Greene N.D., Bizzarri M. et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10575. <https://doi.org/10.3390/ijms221910575>.
50. Scherer J. Ueber eine neue, aus dem Muskelfleische gewonnene Zuckerart. *Liebigs Ann Chem*. 2022;73:322–328. <https://doi.org/10.1002/jlac.18500730303>.
51. Murthy P.P. Structure and nomenclature of inositol phosphates, phosphoinositides, and glycosylphosphatidylinositols. *Subcell Biochem*. 2006;39:1–19. https://doi.org/10.1007/0-387-27600-9_1.
52. Majumder A., Biswas B. (eds.). *Biology of Inositols and Phosphoinositides*. New York: Springer; 2006. 340 p. <https://doi.org/10.1007/0-387-27600-9>.
53. Dinicola S., Minini M., Unfer V., Verna R., Cucina A., Bizzarri M. Nutritional and Acquired Deficiencies in Inositol Bioavailability. Correlations with Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2187. <https://doi.org/10.3390/ijms18102187>.
54. Bizzarri M., Fuso A., Dinicola S., Cucina A., Bevilacqua A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(10):1181–1196. <https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1206887>.
55. Milewska E.M., Czyzyk A., Meczekalski B., Genazzani A.D. Inositol and human reproduction. From cellular metabolism to clinical use. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(9):690–695. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1188282>.
56. Yeung C.H., Anapolski M., Setiawan I., Lang F., Cooper T.G. Effects of putative epididymal osmolytes on sperm volume regulation of fertile and infertile c-ros transgenic Mice. *J Androl*. 2004;25(2):216–223. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2004.tb02781.x>.
57. Condorelli R.A., Barbagallo F., Calogero A.E., Cannarella R., Crafa A., La Vignera S. D-Chiro-Inositol Improves Sperm Mitochondrial Membrane Potential: In Vitro Evidence. *J Clin Med*. 2020;9(5):1373. <https://doi.org/10.3390/jcm9051373>.
58. Artini P.G., Casarosa E., Carletti E., Monteleone P., Di Noia A., Di Berardino O.M. In vitro effect of myo-inositol on sperm motility in normal and oligoasthenospermia patients undergoing in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(2):109–112. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1254179>.
59. Mohammadi F., Varanloo N., Heydari Nasrabadi M., Vatannejad A., Amjadi F.S., Javedani Masroor M. et al. Supplementation of sperm freezing medium with myo-inositol improve human sperm parameters and protects it against DNA fragmentation and apoptosis. *Cell Tissue Bank*. 2019;20(1):77–86. <https://doi.org/10.1007/s10561-018-9731-0>.
60. Gambioli R., Forte G., Aragona C., Bevilacqua A., Bizzarri M., Unfer V. The use of D-chiro-Inositol in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(1):438–446. https://doi.org/10.26355/eurev_202101_24412.
61. Condorelli R.A., Cannarella R., Crafa A., Barbagallo F., Gusmano C., Avola O. et al. Advances in non-hormonal pharmacotherapy for the treatment of male infertility: the role of inositols. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;1–10. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2060076>.
62. Sacchi S., Marinaro F., Tondelli D., Lui J., Xella S., Marsella T. et al. Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):52. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0189-2>.
63. Monastra G., Vazquez-Levin M., Bezerra Espinola M.S., Bilotta G., Laganà A.S., Unfer V. D-chiro-inositol, an aromatase down-modulator, increases androgens and reduces estrogens in male volunteers: a pilot study. *Basic Clin Androl*. 2021;31(1):13. <https://doi.org/10.1186/s12610-021-00131-x>.
64. Tsametsis C.P., Isidori A. Testosterone replacement therapy: For whom, when and how? *Metabolism*. 2018;86:69–78. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.03.007>.

Информация об авторе:

Овчинников Руслан Игоревич, к.м.н., директор Департамента развития андрологии, руководитель отделения андрологии и урологии, Российско-финский центр репродуктивной медицины «СканФерт»; 119192, Россия, Москва, Мичуринский пр-т, д. 7; riododc@rambler.ru

Information about the author:

Ruslan I. Ovchinnikov, Cand. Sci. (Med.), Director of the Department of Andrology Development, Head of the Department of Andrology and Urology, Russian-Finnish Center for Reproductive Medicine "ScanFert"; 7, Michurinsky Ave., Moscow, 119192, Russia; riododc@rambler.ru