

УДК 615.356:577.164.183:577.352.38
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-4-21-29>



Влияние биологически активных добавок на основе L-карнитина на свободнорадикальные процессы в модельных системах

© Шамиль Н. Галимов¹, Юлия Ю. Громенко², Иван Д. Громенко¹,
Камиль Ш. Галимов³, Ирина Р. Гилязова^{1,4}, Эльмира Ф. Галимова¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
450008, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

² ООО «Медицинский центр Семья»
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр-т Октября, д. 73, корп. 1

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Институт биохимии и генетики ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр-т Октября, д. 71

Аннотация

Введение. Согласно результатам многочисленных исследований и их метаанализу, эффективность терапии мужского бесплодия микронутриентами-антиоксидантами в различных вариантах остаётся низкой, особенно в части повышения показателей живорождения и частоты клинической беременности. Это может быть обусловлено как эмпирическим характером подобной терапии с дисбалансом редокс-систем эякулята, так и передозировкой отдельных ингредиентов антиоксидантных комплексов.

Цель исследования. Сравнить антиокислительную активность препаратов на основе L-карнитина для лечения мужского бесплодия в эксперименте на модельных системах.

Материалы и методы. Протестированы препараты на основе L-карнитина — «АндроДоз®» (АО «Нижфарм», Россия) и «Проксид® плюс» (Sigma-Tau Pharmaceuticals Inc., Италия). Антиокислительные свойства препаратов определяли *in vitro* методом регистрации хемилюминесценции в модельных системах, генерирующих активные формы кислорода, с использованием хемилюминометра «LKB-Wallac 1256 chemiluminometer» (Wallac Oy/PerkinElmer®, Финляндия). Хемилюминесценцию оценивали по светосумме и максимальной амплитуде свечения, антиокислительную активность в биологической среде изучали при добавлении препаратов к липидам куриного желтка, аналогичным липопротеиновым комплексам крови.

Результаты. Внесение «АндроДоз®» и «Проксид® плюс» в инкубационную среду в количестве, сопоставимом по содержанию карнитина с его физиологическим уровнем в семенной плазме, угнетало свечение модельной системы. При этом если «Проксид® плюс» практически полностью ингибировал образование радикалов, то «АндроДоз®» в эквивалентной дозе снижал интенсивность хемилюминесценции на 60%. Приблизительно в тех же пропорциях препараты подавляли интенсивность процессов перекисного окисления липидов в модельной системе с липопротеиновыми комплексами, сходными с липидами крови, то есть антиоксидантная активность сохранялась и в биологической среде. Установлено также уменьшение величины светосуммы хемилюминесценции на фоне применения данных биологически активных добавок, что может свидетельствовать об их протективном влиянии на биологические мембраны.

Заключение. Комбинированные биологически активные добавки обладают высоким антиоксидантным потенциалом. «Проксид® плюс» способен полностью подавлять процессы липопероксидации с возможным развитием дефицита свободных радикалов, обеспечивающих жизненно важные процессы. «АндроДоз®» оказывает более мягкое воздействие на свободнорадикальные явления, обусловленное, очевидно, меньшим содержанием активных ингредиентов и сбалансированным составом, что снижает риски развития осложнений в виде «антиоксидантного парадокса» или редуکتивного стресса.

Ключевые слова: мужское бесплодие; окислительный стресс; антиоксиданты; «АндроДоз®»; «Проксид® плюс»; хемилюминесценция

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** Э. Ф. Галимова — разработка дизайна исследования, написание статьи; Ю. Ю. Громенко — обзор публикаций по теме исследо-

вания; И.Д. Громенко — организация эксперимента, написание статьи; К.Ш. Галимов — получение данных для анализа; И.Р. Гилязова — получение и анализ данных; Ш.Н. Галимов — научное редактирование текста.

✉ Автор, ответственный за переписку: Шамиль Нариманович Галимов; e-mail: sngalim@mail.ru

Поступила в редакцию: 23.08.2021. Принята к публикации: 12.10.2021. Опубликовано: 26.12.2021.

Для цитирования: Галимов Ш.Н., Громенко Ю.Ю., Громенко И.Д., Галимов К.Ш., Гилязова И.Р.,

Галимова Э.Ф. Влияние биологически активных добавок на основе L-карнитина на свободнорадикальные процессы в модельных системах. *Вестник урологии*. 2021;9(4):21–29. DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–21–29.

Impact of dietary supplements based on L-carnitine on free-radical processes in model systems

© Shamil N. Galimov¹, Yulia Yu. Gromenko², Ivan D. Gromenko¹, Kamil Sh. Galimov³,
Irina R. Gilyazova^{1,4}, Elmira F. Galimova¹

¹ Bashkir State Medical University

450008, Russian Federation, Republic of Bashkortostan, Ufa, 3 Lenin St.

² Medical Center «Family», Ltd.

450054, Russian Federation, Republic of Bashkortostan, Ufa, 73 Oktyabrya Ave. bldg. 1

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

119991, Russian Federation, Moscow, 2 Bolshaya Pirogovskaya St. bldg. 1

⁴ Institute of Biochemistry and Genetics — Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences

450054, Russian Federation, Republic of Bashkortostan, Ufa, 71 Oktyabrya Ave.

Abstract

Introduction. According to the results of numerous studies and meta-analyses, the effectiveness of male infertility therapy with micronutrients-antioxidants in various variants remains low, especially concerning the increase in live-birth rates and the incidence of clinical pregnancy. This may be due to both the empirical nature of such therapy with an imbalance of ejaculate redox systems, and an overdose of individual ingredients of antioxidant complexes.

Purpose of the study. To evaluate the antioxidant activity of complex preparation based on L-carnitine for the treatment of male infertility in an experimental model system.

Materials and methods. The dietary supplements «AndroDoz®» («Nizhfarm» JSC, Russian Federation) and «Proxceed® plus» (Sigma-Tau Pharmaceuticals Inc., Italy) were tested. The antioxidant properties of the preparations were determined in vitro by recording chemiluminescence in model systems generating reactive oxygen species using the «LKB-Wallac 1256 chemiluminometer» (Wallac Oy/PerkinElmer®, Finland). Chemiluminescence was evaluated by the light sum and the maximum amplitude of the glow, the antioxidant activity in the biological environment was studied when adding drugs to chicken yolk lipids similar to blood lipoprotein complexes.

Results. The introduction of «AndroDoz®» and «Proxceed® plus» into the incubation medium in an amount comparable to the physiological level of L-carnitine in seminal plasma, inhibited the luminescence of the model system. At the same time, if «Proxceed® plus» almost completely inhibited the formation of radicals, then an equivalent dose of «AndroDoz®» reduced the intensity of chemiluminescence by 60%. Approximately in the same proportions, the preparations suppressed the intensity of lipid peroxidation processes in a model system with lipoprotein complexes similar to blood lipids, that is, the antioxidant activity was preserved in the biological environment. A decrease in the value of the chemiluminescence light sum was also found against the background of the use of these dietary supplements, which may indicate their protective effect on biological membranes, including subcellular structures of spermatozoa.

Conclusion. The combined dietary supplements used in the study have a high antioxidant potential. The preparation «Proxceed® plus» can completely suppress the processes of lipoperoxidation with the possible development of a deficiency of free radicals that provide vital processes. The preparation «AndroDoz®» has a milder effect on free-radical phenomena probably due to a lower content of active ingredients and a balanced composition, which reduces the risk of complications in the form of an «antioxidant paradox» or reductive stress.

Keywords: male infertility; oxidative stress; antioxidants; «AndroDoz®»; «Proxceed® plus»; chemiluminescence

Financing. The study did not have sponsorship. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Authors' contribution: Elmira F. Galimova — research conception, research design development, drafting the manuscript; Yulia Yu. Gromenko — literature review; Ivan D. Gromenko — experiment design and implementation, drafting the manuscript; Kamil Sh. Galimov — data acquisition; Irina R. Gilyazova — data acquisition, data analysis, data interpretation; Shamil N. Galimov — scientific editing, supervision.

✉ Corresponding author: Shamil N. Galimov; e-mail: sngalim@mail.ru

Received: 08/23/2021. Accepted: 10/12/2021. Published: 12/26/2021.

For citation: Galimov Sh.N., Gromenko Yu.Yu., Gromenko I.D., Galimov K.Sh., Gilyazova I.R., Galimova E.F. Impact of dietary supplements based on L-carnitine on free-radical processes in model systems. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):21–29. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–21–29.

Введение

В настоящее время существует множество экономически эффективных методов лечения бесплодия у женщин, однако при мужском бесплодии возможности успешного лечения ограничены [1, 2, 3]. В мире от бесплодия страдает 12–15% супружеских пар, то есть эта проблема является глобальной и затрагивает, по некоторым оценкам, до 90 миллионов человек [4, 5]. В России число мужчин с бесплодием за последние 20 лет увеличилось более чем в 2 раза [6]. Согласно данным большинства исследований, мужской фактор выступает причиной бесплодия в половине и более случаев [7, 8].

Исходя из ведущей роли окислительного стресса в развитии мужского бесплодия для улучшения качества спермы наиболее часто применяется эмпирическая терапия различными антиоксидантами [9, 10, 11, 12]. Центральным механизмом действия комплекса микронутриентов подобного типа называется нормализация баланса про- и антиоксидантных систем эякулята без достаточного теоретического/экспериментального обоснования выбора комбинаций препаратов, их дозировок, режима назначения и дизайна исследования. Относительно низкая эффективность коррекции мужского бесплодия объясняется почти исключительно малой выборкой пациентов (недостаточной мощностью исследования) и т. п. При этом игнорируется то обстоятельство, что нормальное функционирование сперматозоидов, как и других живых клеток, возможно лишь в узком диапазоне значений окислительно-восстановительного статуса, который может быть сравнительно легко разбалансирован при назначении антиоксидантов в неадекватных дозах [13, 14]. В связи с этим в настоящей работе была предпринята попытка анализа некоторых сторон влияния антиоксидантных соединений на свободнорадикальные явления *in vitro* в диапазоне концентраций, близких к их содержанию в семенной плазме мужчин [15].

Цель исследования: сравнить антиокислительную активность препаратов на основе L-карнитина для лечения мужского бесплодия в эксперименте на модельных системах.

Материалы и методы

В работе были использованы препараты на основе L-карнитина — «АндроДоз®» (АО «Нижфарм», Россия) и «Проксид® плюс» (Sigma-Tau Pharmaceuticals Inc., Италия), ко-

торые применяются с целью нормализации параметров спермы при идиопатическом бесплодии [13, 16].

Одна капсула «АндроДоз®» содержит 180 мг L-аргинина, 60 мг L-карнитина, 23 мг L-карнозина, 2,5 мг коэнзима Q₁₀, 1,5 мг глицирризиновой кислоты, 1,2 мг цинка, 0,8 мг витамина E, 0,09 мг витамина A, 8,5 мкг селена. Суточный приём — 4 капсулы, что соответствует 12–80% рекомендуемого уровня их суточного потребления.

Одно саше «Проксид® плюс» содержит 1000 мг L-карнитина, 500 мг ацетил-L-карнитина, 50 мкг селена, 20 мг коэнзима Q₁₀, 1000 мг фруктозы, 50 мг лимонной кислоты, 10 мг цинка, 90 мг аскорбиновой кислоты, 200 мкг фолиевой кислоты, 1,5 мкг витамина B₁₂. Суточный приём — 2 саше, что соответствует или выше рекомендуемого уровня суточного потребления.

Важнейшим компонентом обеих комбинаций является L-карнитин. Кроме того, оба состава включают коэнзим Q₁₀, селен, цинк, другие же ингредиенты отличаются. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что содержание этих четырёх основных соединений в пересчёте на суточную дозу в «Проксид® плюс» намного больше, чем в «АндроДоз®»: по карнитину — в 12 раз, по коэнзиму Q₁₀ и цинку — в 4 раза, по селену — в 3 раза.

Интенсивность свободнорадикальных процессов и антиокислительную активность биологически активных добавок определяли методом регистрации хемиллюминесценции (ХЛ) в модельных системах, генерирующих активные формы кислорода (АФК) с использованием хемиллюминометра LKB-Wallac 1256 (Wallac Oy/PerkinElmer®, Финляндия). Количественно ХЛ оценивали по светосумме и максимальной амплитуде свечения, которые соответствовали скорости образования АФК. Антиокислительную активность препаратов в биологической среде тестировали при их добавлении к липидам куриного желтка, аналогичным липопротеиновым комплексам крови.

«АндроДоз®» растворяли в бидистиллированной воде до концентрации карнитина 0,65 мг/мл, то есть таким образом, чтобы его конечная концентрация в среде инкубации соответствовала физиологическому уровню в спермоплазме [15]. «Проксид® плюс» разводили до концентрации карнитина в 2,8 раза большей, то есть соответствующей превышению его содержания в суточной дозе по сравнению с «АндроДоз®».

Методы статистического анализа. Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Данные обработаны непараметрическими методами и представлены в виде средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки средней арифметической (m). Различия изучали с использованием U-теста Манна–Уитни. Достоверными считали результаты при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

На рисунке 1 приведены результаты сравнительного анализа препаратов в модельной системе *in vitro*, генерирующей АФК. Представленные данные свидетельствуют о достаточно высокой антиоксидантной активности препаратов. Добавление «АндроДоз®» и «Проксид® плюс» в инкубационную среду в количестве, сопоставимом по содержанию карнитина с его физиологическим уровнем в семенной плазме, значительно угнетало свечение модельной системы. Степень подавления генерации АФК существенно отличалась: если «Проксид® плюс» практически полностью блокировал процессы радикалообразования, то «АндроДоз®» в эквивалентной дозе снижал интенсивность свечения на 60%.

Близкие результаты были получены при исследовании активности препаратов с помощью второй тест-системы, которая позво-

ляет оценить их действие на интенсивность процессов перекисного окисления липидов. С этой целью «АндроДоз®» и «Проксид® плюс» добавляли к липидам куриного желтка, сходным по составу с липидами крови.

Из представленных записей хемилюминограмм следует, что показатели медленной вспышки заметно уменьшаются при добавлении в модельную систему «АндроДоз®» и «Проксид® плюс» (рис. 2), то есть антиокислительные свойства этих препаратов проявляются и в биологической среде.

Результаты определения светосуммы свечения (полный выход зарегистрированного излучения) как интегрального параметра интенсивности хемилюминесценции и другие показатели люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) представлены в таблице 1.

Анализ общей антиокислительной активности позволил выявить статистически значимые различия между значениями светосуммы, которые при добавлении «АндроДоз®» и «Проксид® плюс» уменьшались, соответственно, на 26 и 38%. Существуют доказательства, что величина светосуммы ХЛ отражает потенциальную способность клеточных липидов вступать в реакции окисления [17]. Исходя из этого, правомерно мнение о протективном действии данных биологически активных добавок в отношении биологических мембран.

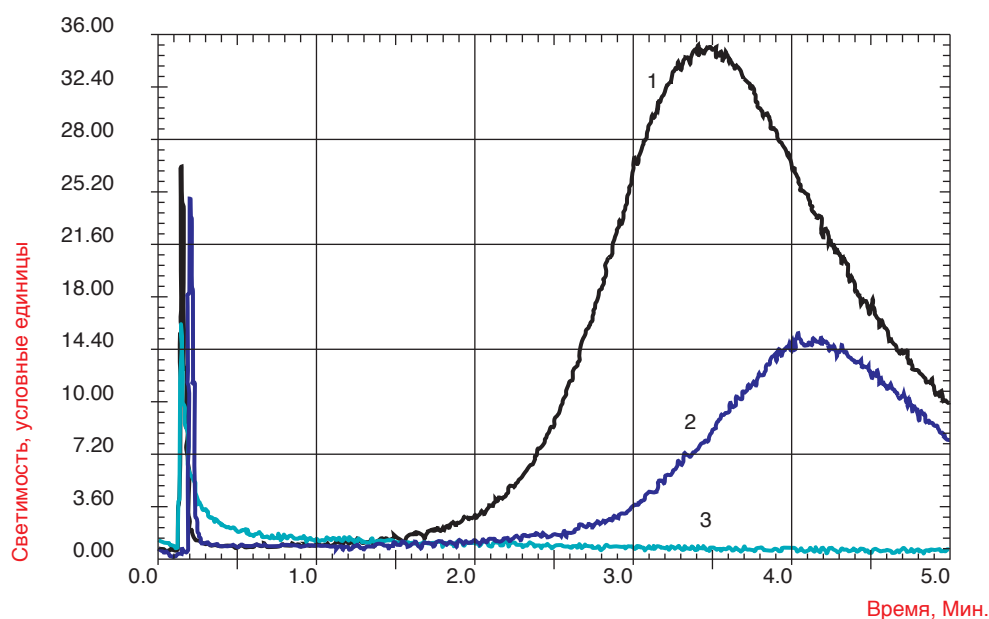


Рисунок 1. Запись хемилюминесценции в модельной системе, генерирующей активные формы кислорода, при добавлении различных препаратов: 1 — контроль; 2 — «АндроДоз®»; 3 — «Проксид® плюс»

Figure 1. Chemiluminescence recording in a model system that generates reactive oxygen species when adding of various preparations: 1 — control; 2 — «AndroDoz®»; 3 — «Proxeed® plus»

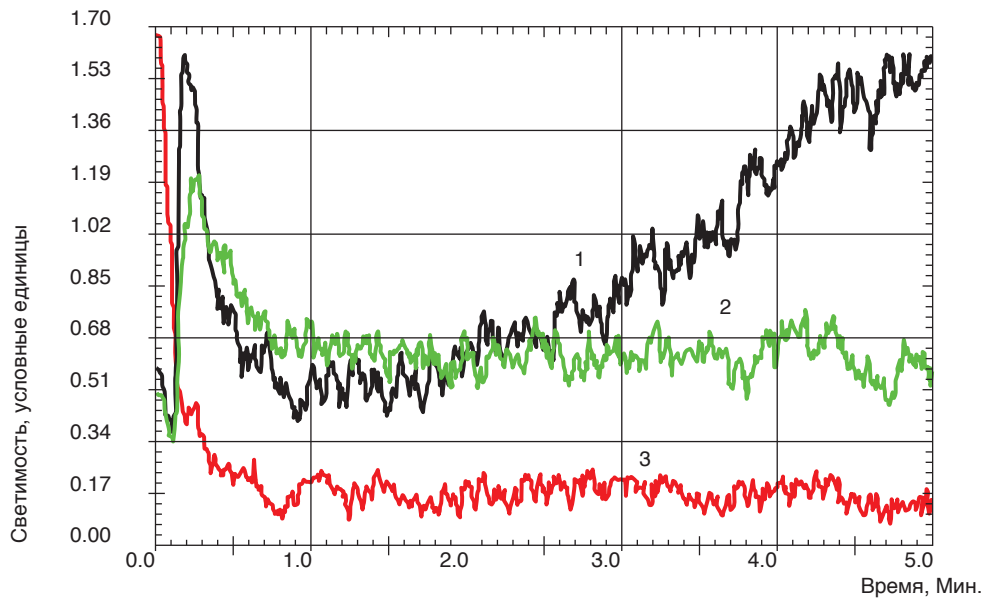


Рисунок 2. Запись хемилюминесценции в системе, инициирующей реакции перекисного окисления липидов, при добавлении различных препаратов: 1 — контроль; 2 — «АндроДоз®»; 3 — «Проксид® плюс»
Figure 2. Chemiluminescence recording in a system that initiates lipid peroxidation reactions when adding various preparations: 1 — control; 2 — «AndroDoz®»; 3 — «Proxeed® plus»

Пропорционально светосумме при добавлении препаратов снижается также индекс максимальной светимости, что косвенно свидетельствует об увеличении антиокислительной ёмкости модельной системы. На основании этих данных можно предположить, что использованные в настоящей работе комплексы биологически активных веществ при применении *in vivo* потенциально способны модулировать свойства семенной жидкости благодаря повышению уровня суммарной антиокислительной активности.

Обсуждение

Одним из основных показаний для антиоксидантной терапии является идиопатическая форма мужского бесплодия, исходя из постулата о ведущей роли окислительного стресса в генезе нарушений оплодотворяющей способности сперматозоидов. Мужское бесплодие, в целом, является едва не самой частой патологией, при которой назначаются антиоксиданты.

По данным последнего кокрейновского метаанализа, результаты такого лечения

Таблица 1. Уровень люминолзависимой хемилюминесценции в модельной системе при добавлении препаратов (усл. ед.), $n = 20$
Table 1. The level of luminol-dependent chemiluminescence in the model system when adding the preparations (arb. units), $n = 20$

Параметр Parameter	Контроль Control (M ± m)	«АндроДоз®» «AndroDoz®» (M ± m)	p	«Проксид® плюс» «Proxeed® plus» (M ± m)	p
Светосумма Light sum	3,9 ± 0,16	2,9 ± 0,19	0,000	2,4 ± 0,18	0,000
Спонтанная светимость Spontaneous luminosity	1,27 ± 0,06	1,3 ± 0,2	0,886	0,7 ± 0,14	0,000
Максимальная светимость Maximum luminosity	1,67 ± 0,06	1,1 ± 0,14	0,001	1,1 ± 0,1	0,000

не всегда удовлетворительны и не поддаются однозначной интерпретации [18]. В работу было включено 61 исследование, в которых приняли участие 6264 бесплодных мужчины в возрасте от 18 до 65 лет. Всего было использовано 18 различных пероральных антиоксидантов. Авторами представлены доказательства «низкого» или «очень низкого» качества о том, что добавление антиоксидантов у субфертильных пациентов может незначительно улучшить показатели живорождения и частоту клинических беременностей у пар, посещающих клиники по лечению бесплодия. Вместе с тем, при исключении из анализа исследований с систематическими ошибками феномен увеличения живорождений не был подтвержден. В заключении авторы настоятельно советуют информировать супружеские пары о том, что текущие данные об эффективности антиоксидантов являются неубедительными вследствие некорректной отчетности о методах рандомизации, отсутствия данных об исходах клинической беременности, часто неясного или высокого отсева пациентов, а также погрешностей в результатах исследования из-за низкой частоты наступления беременности и рождения живого ребёнка и небольших размеров выборки. В обзоре также содержится ставшая уже дежурной в подобного рода сообщениях рекомендация проведения масштабных хорошо спланированных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований для уточнения роли и места антиоксидантов в комплексной терапии мужского бесплодия.

Существуют и другие мнения о сложившейся в современной андрологии ситуации с применением антиоксидантов. Согласно одному из них, возможно развитие так называемого «антиоксидантного парадокса», когда введение больших доз антиоксидантов сопровождается незначительным или нулевым профилактическим/лечебным эффектом, что может быть обусловлено резистентностью эндогенных редокс-систем к высоким дозам пищевых антиоксидантов [14, 19]. С этих позиций регулирование уровней эндогенных антиоксидантов (например, путём введения слабых прооксидантов) может быть более полезным подходом к лечению и профилактике инфертильности, чем потребление больших доз антиоксидантов.

Показательны результаты свежего глобального опроса 1327 специалистов в области репродукции для определения клинической полезности тестирования на оксидативный стресс и назначения антиоксидантов для лечения мужского бесплодия [20]. Как выяснилось, почти 86% андрологов регулярно назначают антиоксиданты на срок от 3 до 6 месяцев, тогда как две трети опрошенных не проводят никаких тестов на наличие оксидативного стресса, то есть имеет место практически бесконтрольная терапия. При этом, только 19,7% специалистов признали убедительными доказательства, подтверждающие необходимость использования антиоксидантов, в то время как 22,2% сочли их бесполезными, а большинство (52,3%) нашли их скромными.

Ранее нами было продемонстрировано, что эмпирическая антиоксидантная терапия способна привести к истощению физиологических уровней АФК и развитию гипервосстановленного состояния основных редокс-систем эякулята, то есть явлений редуктивного стресса как зеркального отражения окислительного стресса с аналогичными негативными последствиями для детородной функции [3]. На базе этих данных была сформулирована концепция управляемой пероксидации и адекватной контролируемой терапии окислительного стресса, согласно которой применение антиоксидантов, а также корректировка дозы и режима их назначения должны сопровождаться обязательным динамическим мониторингом спермограммы и окислительно-восстановительного статуса семенной плазмы. Аппаратные возможности для экспресс-диагностики редокс-состояния эякулята появились сравнительно недавно с разработкой системы MiOXSYS (Male Infertility Oxidative Stress System), с помощью которой проводится быстрая объективная оценка окислительно-восстановительного баланса при мужском бесплодии [21].

Как следует из настоящего исследования, необходимо также предварительное тестирование антиоксидантных характеристик препаратов *in vitro* для выбора оптимального подхода к их назначению и профилактике осложнений в виде редуктивного стресса.

В результате проведённых нами исследований установлено, что комплексные препараты обладают высокой способностью

к нейтрализации свободных радикалов в модельных условиях. Антиоксидантные эффекты «Андродоз®» и «Проксид® плюс» обусловлены, в первую очередь, компонентами, непосредственно влияющими на определенные звенья патогенеза окислительного стресса, которые подробно описаны в научной литературе. Обе биологически активные добавки нашли применение в андрологической практике, в ряде исследований констатировано повышение объёма эякулята, прогрессивной подвижности и жизнеспособности сперматозоидов, а также снижение индекса фрагментации ДНК [11, 16]. В то же время в этих работах не было представлено данных об увеличении частоты наступления беременности и рождения живого ребёнка на фоне и после лечения, а также сведений о степени проявления у пациентов оксидативного стресса.

Заключение

В настоящем исследовании *in vitro* подтверждён высокий антиоксидантный потенциал многокомпонентных комбинированных составов на основе карнитина, витаминов и микроэлементов. В эквивалентных по карнитину дозах установлено более выраженное ингибирующее влияние препарата «Проксид® плюс» вплоть до полного подавления липопероксидации, что может индуцировать дефицит свободных радикалов, необходимых для нормального обеспечения жизненно важных процессов. Умеренные эффекты «Андродоз®» обусловлены, очевидно, меньшим содержанием биологически активных ингредиентов и более сбалансированным составом, что снижает риски развития осложнений в виде «антиоксидантного парадокса» или редуکتивного стресса.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Barik G, Chaturvedula L, Bobby Z. Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Male Infertility: An Interventional Study. *J Hum Reprod Sci.* 2019;12(3):204–209. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_135_18.
- 2 Evans EPP, Scholten JTM, Mzyk A, Reyes-San-Martin C, Llumbet AE, Hamoh T, Arts EGJM, Schirhagl R, Cantineau AEP. Male subfertility and oxidative stress. *Redox Biol.* 2021;46:102071. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102071.
- 3 Галимов Ш.Н., Божедомов В.А., Галимова Э.Ф., Павлов В.Н., Сухих Г.Т. Мужское бесплодие: молекулярные и иммунологические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. ISBN: 978–5-9704–5334–6
- 4 Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2–10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
- 5 Martin-Hidalgo D, Bragado MJ, Batista AR, Oliveira PF, Alves MG. Antioxidants and Male Fertility: from Molecular Studies to Clinical Evidence. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(4):89. DOI: 10.3390/antiox8040089.
- 6 Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы. Экспериментальная и клиническая урология. 2019;(4):4–12. DOI: 10.29188/2222–8543–2019–11–4–4–12.
- 7 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. DOI: 10.5534/wjmh.190068.
- 8 Cannarella R, Condorelli RA, Mongioi LM, La Vignera S, Calogero AE. Molecular Biology of Spermatogenesis: Novel Targets of Apparently Idiopathic Male Infertility. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1728. DOI: 10.3390/ijms21051728.
- 9 Cardoso JP, Cocuzza M, Elterman D. Optimizing male fertility: oxidative stress and the use of antioxidants. *World J Urol.* 2019;37(6):1029–1034. DOI: 10.1007/s00345–019–02656–3.

REFERENCES

- 1 Barik G, Chaturvedula L, Bobby Z. Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Male Infertility: An Interventional Study. *J Hum Reprod Sci.* 2019;12(3):204–209. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_135_18.
- 2 Evans EPP, Scholten JTM, Mzyk A, Reyes-San-Martin C, Llumbet AE, Hamoh T, Arts EGJM, Schirhagl R, Cantineau AEP. Male subfertility and oxidative stress. *Redox Biol.* 2021;46:102071. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102071.
- 3 Galimov Sh.N., Bozhedomov V.A., Galimova E.F., Pavlov V.N., Sukhikh G.T. Male infertility: molecular and immunological aspects. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.). ISBN: 978–5-9704–5334–6
- 4 Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2–10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
- 5 Martin-Hidalgo D, Bragado MJ, Batista AR, Oliveira PF, Alves MG. Antioxidants and Male Fertility: from Molecular Studies to Clinical Evidence. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(4):89. DOI: 10.3390/antiox8040089.
- 6 Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. *Experimental and clinical urology.* 2019;(4):4–12. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222–8543–2019–11–4–4–12.
- 7 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. DOI: 10.5534/wjmh.190068.
- 8 Cannarella R, Condorelli RA, Mongioi LM, La Vignera S, Calogero AE. Molecular Biology of Spermatogenesis: Novel Targets of Apparently Idiopathic Male Infertility. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1728. DOI: 10.3390/ijms21051728.
- 9 Cardoso JP, Cocuzza M, Elterman D. Optimizing male fertility: oxidative stress and the use of antioxidants. *World J Urol.* 2019;37(6):1029–1034. DOI: 10.1007/s00345–019–02656–3.

- 10 Галимов Ш.Н., Ахметов Р.М., Галимова Э.Ф., Байрамгулов Ф.М., Биккулова Л.Р. Молекулярные аспекты влияния комплекса Сперотон на мужскую фертильность при идиопатическом бесплодии. *Урология*. 2017;(2):88–92. DOI: 10.18565/urol.2017.2.88–92
- 11 Божедомов В.А., Камалов А.А., Божедомова Г.Е., Козлова В.И., Камарина Р.А., Епанчинцева Е.А. Влияние биологически активной добавки ««АндроДоз»®» на показатели спермограммы у мужчин с идиопатическим бесплодием в форме олигозооспермии в сочетании с астено- и/или тератозооспермией: данные открытого рандомизированного многоцентрового проспективного исследования. *Андрология и генитальная хирургия*. 2019;20(1):108–119. DOI: 10.17650/2070–9781–2019–20–1–108–119
- 12 Aitken RJ, Drevet JR. The Importance of Oxidative Stress in Determining the Functionality of Mammalian Spermatozoa: A Two-Edged Sword. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(2):111. DOI: 10.3390/antiox9020111.
- 13 Галимов Ш.Н., Гайсина А.Р., Хайбуллина З.Г., Галимова Э.Ф. Редокс-состояние пиридиннуклеотидов, уровень кальция и циклического АМФ в семенной плазме ассоциированы с качеством эякулята при идиопатическом бесплодии. *Известия Уфимского научного центра РАН*. 2018;(3–1):75–79. DOI: 10.31040/2222–8349–2018–1–3–75–79.
- 14 Henkel R, Sandhu IS, Agarwal A. The excessive use of antioxidant therapy: A possible cause of male infertility? *Andrologia*. 2019;51(1): e13162. DOI: 10.1111/and.13162.
- 15 Lazzarino G, Listorti I, Bilotta G, Capozzolo T, Amorini AM, Longo S, Caruso G, Lazzarino G, Tavazzi B, Bilotta P. Water and Fat-Soluble Antioxidants in Human Seminal Plasma and Serum of Fertile Males. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(4):96. DOI: 10.3390/antiox8040096.
- 16 Micic S, Lalic N, Djordjevic D, Bojanic N, Bogovac-Stanojevic N, Busetto GM, Virmani A, Agarwal A. Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Andrologia*. 2019;51(6): e13267. DOI: 10.1111/and.13267.
- 17 Фархутдинов Р.Р., Галимов Ш.Н., Галимова Э.Ф. Свободнорадикальное окисление в норме и патологии. *Практикующий врач сегодня*. 2010;(2):54–61. eLIBRARY ID: 23961275
- 18 Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3): CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.
- 19 Halliwell B. The antioxidant paradox: less paradoxical now? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):637–44. DOI: 10.1111/j.1365–2125.2012.04272.x.
- 20 Agarwal A, Finelli R, Selvam MKP, Leisegang K, Majzoub A, Tadros N, Ko E, Parekh N, Henkel R, Durairajanayagam D, Colpi GM, Cho CL, Sallam HN, Park HJ, Saleh R, Micic S, Ambar RF, Zini A, Tremellen K, Alvarez JG, Palani A, Arafa M, Gava MM, Jindal S, Amar E, Kopa Z, Moein MR, Busetto GM, Sengupta P, Kavoussi P, Maldonado I, Fikri J, Borges E, Martinez M, Bojovic D, Rajmil O, Aydos K, Parekattil S, Marmar JL, Sefrioui O, Jungwirth A, Peña MGR, Cordts EB, Elbardi H, Mostafa T, Sabbaghian M, Sadighi Gilani MA, Morimoto Y, Alves MG, Spasic A, Kenic U, Ramsay J, Akande EO, Oumeziane A, Dozortsev D, Chung E, Bell EG, Allegra A, Tanos V, Fiadjoe M, Gurgan T, Abou-Abdallah M, Al-Rumaih H, Oborna I, Arab H, Esteves S, Amer M, Kadioglu A, Yuzko O, Korsak V, Shah R. A Global Survey of Reproductive Specialists to Determine the Clinical Utility of Oxidative Stress Testing and Antioxidant Use in Male Infertility. *World J Mens Health*. 2021;39(3):470–488. DOI: 10.5534/wjmh.210025.
- 10 Galimov S.N., Akhmetov R.M., Galimova E.F., Bairamgulov F.M., Bikkulova L.R. [Molecular aspects of the impact of the Speroton complex on the male fertility in idiopathic infertility]. *Urologiia*. 2017;(2):88–92. (In Russ.). DOI: 10.18565/urol.2017.2.88–92.
- 11 Bozhedomov V.A., Kamalov A.A., Bozhedomova G.E., Kozlova V.I., Kamarina R.A., Epanchintseva E.A. Effect of the AndroDoz® nutritional supplement on spermogram values in men with idiopathic infertility in the form of oligospermia in combination with astheno- and/or teratozoospermia: data from an open randomized prospective multicenter study. *Andrology and Genital Surgery*. 2019;20(1):108–119. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070–9781–2019–20–1–108–119
- 12 Aitken RJ, Drevet JR. The Importance of Oxidative Stress in Determining the Functionality of Mammalian Spermatozoa: A Two-Edged Sword. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(2):111. DOI: 10.3390/antiox9020111.
- 13 Galimov Sh.N., Gaisina A.R., Khaybullina Z.G., Galimova E.F. Redox-state of pyridinnucleotides, calcium level and cyclic amp in seminal plasma associated with sperm quality in idiopathic infertility. *Izvestiya Ufimskogo nauchnogo tsentra RAN*. 2018;(3–1):75–79. (In Russ.). DOI: 10.31040/2222–8349–2018–1–3–75–79.
- 14 Henkel R, Sandhu IS, Agarwal A. The excessive use of antioxidant therapy: A possible cause of male infertility? *Andrologia*. 2019;51(1): e13162. DOI: 10.1111/and.13162.
- 15 Lazzarino G, Listorti I, Bilotta G, Capozzolo T, Amorini AM, Longo S, Caruso G, Lazzarino G, Tavazzi B, Bilotta P. Water and Fat-Soluble Antioxidants in Human Seminal Plasma and Serum of Fertile Males. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(4):96. DOI: 10.3390/antiox8040096.
- 16 Micic S, Lalic N, Djordjevic D, Bojanic N, Bogovac-Stanojevic N, Busetto GM, Virmani A, Agarwal A. Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Andrologia*. 2019;51(6): e13267. DOI: 10.1111/and.13267.
- 17 Farkhutdinov R.R., Galimov Sh.N., Galimova E.F. Free radical oxidation in health and disease. *Praktikuyushchiy vrach segodnya*. 2010;(2):54–61. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23961275
- 18 Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3): CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.
- 19 Halliwell B. The antioxidant paradox: less paradoxical now? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):637–44. DOI: 10.1111/j.1365–2125.2012.04272.x.
- 20 Agarwal A, Finelli R, Selvam MKP, Leisegang K, Majzoub A, Tadros N, Ko E, Parekh N, Henkel R, Durairajanayagam D, Colpi GM, Cho CL, Sallam HN, Park HJ, Saleh R, Micic S, Ambar RF, Zini A, Tremellen K, Alvarez JG, Palani A, Arafa M, Gava MM, Jindal S, Amar E, Kopa Z, Moein MR, Busetto GM, Sengupta P, Kavoussi P, Maldonado I, Fikri J, Borges E, Martinez M, Bojovic D, Rajmil O, Aydos K, Parekattil S, Marmar JL, Sefrioui O, Jungwirth A, Peña MGR, Cordts EB, Elbardi H, Mostafa T, Sabbaghian M, Sadighi Gilani MA, Morimoto Y, Alves MG, Spasic A, Kenic U, Ramsay J, Akande EO, Oumeziane A, Dozortsev D, Chung E, Bell EG, Allegra A, Tanos V, Fiadjoe M, Gurgan T, Abou-Abdallah M, Al-Rumaih H, Oborna I, Arab H, Esteves S, Amer M, Kadioglu A, Yuzko O, Korsak V, Shah R. A Global Survey of Reproductive Specialists to Determine the Clinical Utility of Oxidative Stress Testing and Antioxidant Use in Male Infertility. *World J Mens Health*. 2021;39(3):470–488. DOI: 10.5534/wjmh.210025.

21 Agarwal A, Panner Selvam MK, Arafa M, Okada H, Homa S, Killeen A, Balaban B, Saleh R, Armagan A, Roychoudhury S, Sikka S. Multi-center evaluation of oxidation-reduction potential by the MiOXSYS in males with abnormal semen. *Asian J Androl.* 2019;21(6):565–569. DOI: 10.4103/aja.aja_5_19.

21 Agarwal A, Panner Selvam MK, Arafa M, Okada H, Homa S, Killeen A, Balaban B, Saleh R, Armagan A, Roychoudhury S, Sikka S. Multi-center evaluation of oxidation-reduction potential by the MiOXSYS in males with abnormal semen. *Asian J Androl.* 2019;21(6):565–569. DOI: 10.4103/aja.aja_5_19.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шамиль Нариманович Галимов — доктор медицинских наук, профессор; декан медико-профилактического факультета, заведующий кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
г. Уфа, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>
e-mail: sngalim@mail.ru

Юлия Юрьевна Громенко — кандидат медицинских наук; главный врач ООО «Медицинский центр Семья»
г. Уфа, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-3373-0873>
e-mail: info@medufa.ru

Иван Дмитриевич Громенко — ассистент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
г. Уфа, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-8582-660X>
e-mail: gromenko@mail.ru

Камиль Шамилович Галимов — студент института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-0148-4380>
e-mail: kamil9819@mail.ru

Ирина Ришатовна Гилязова — кандидат биологических наук, доцент; доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; старший научный сотрудник ФГБНУ Института биохимии и генетики УФИЦ РАН
г. Уфа, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>
e-mail: gilyasova_irina@mail.ru

Эльмира Фанисовна Галимова — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
г. Уфа, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-3351-7669>
e-mail: efgalimova@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Shamil N. Galimov — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Dean, Faculty of Medicine and Prevention; Head, Dept. of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University
Ufa, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>
e-mail: sngalim@mail.ru

Yulia Yu. Gromenko — M.D., Cand.Sc. (Med); Chief Medical Officer, Medical Center «Family», Ltd.
Ufa, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3373-0873>
e-mail: info@medufa.ru

Ivan D. Gromenko — Assist., Dept. of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University
Ufa, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8582-660X>
e-mail: gromenko@mail.ru

Kamil Sh. Galimov — Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0148-4380>
e-mail: kamil9819@mail.ru

Irina R. Gilyazova — Cand.Sc. (Biol), Assoc. Prof.; Assoc. Prof., Dept. of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University; Senior Research Fellow, Institute of Biochemistry and Genetics — Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences
Ufa, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>
e-mail: gilyasova_irina@mail.ru

Elmira F. Galimova — M.D., Dr.Sc. (Med), Assoc. Prof.; Prof. Dept. of Pathological Physiology, Bashkir State Medical University
Ufa, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3351-7669>
e-mail: efgalimova@mail.ru