

CZU: 616.697-085.256.4

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4980225>

ROLUL STRESULUI OXIDATIV ÎN PATOGENEZA INFERTILITĂȚII AUTOIMUNE LA BĂRBAȚI ȘI UTILIZAREA NUTRIENȚILOR CU PROPRIETĂȚI ANTIOXIDANTE PENTRU ÎMBUNĂTĂȚIREA CALITĂȚII SPERMEI

Vladimir ȘEPTIȚCHI, Ana LEORDA, Viorica RAISCHI

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie

Stresul oxidativ reprezintă un factor cauzal major în disfuncția spermei. Suplimentele care conțin substanțe nutritive pentru îmbunătățirea calității spermei au un efect semnificativ asupra funcției reproductive masculine. Odată cu utilizarea lor, se observă o scădere a deteriorării oxidative a ADN-ului, o îmbunătățire substanțială a parametrilor spermei și a funcției de reproducere în general. Utilizarea suplimentelor nutritive, concomitent cu modificări benefice ale dietei, ale stilului de viață și ale condițiilor de mediu, va permite îmbunătățirea nu doar a parametrilor care determină potențialul reproductiv, ci și a ratei natalității.

Cuvinte-cheie: spermatogeneză, antioxidanți, infertilitate masculină, stres oxidativ, anticorpi antispermatici, specii reactive de oxygen.

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF MALE AUTOIMMUNE INFERTILITY AND THE USE OF NUTRIENTS WITH ANTIOXIDANT PROPERTIES TO IMPROVE SPERM QUALITY

Oxidative stress is a major causal factor in sperm dysfunction. Dietary supplements, which contain nutrients to improve sperm quality have a significant effect on male reproductive function. With their use, there is a decrease in oxidative damage to DNA, a substantial improvement in sperm quality parameters and overall reproductive function. The use of nutritional supplements, along with changes in diet, lifestyle and environmental conditions will improve not only the parameters, which determine the reproductive potential, but also the birth rate.

Keywords: spermatogenesis, antioxidants, lipid peroxidation, male infertility, oxidative stress, antisperm antibodies, reactive oxygen species.

Introducere

Conform celor mai recente statistici ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), aproximativ 50-80 milioane de oameni din întreaga lume suferă de infertilitate, iar factorii masculini sunt responsabili pentru aproximativ 20-30% din toate aceste cazuri [1]. Printre motivele infertilității la bărbați se regăsesc reacțiile autoimune îndreptate împotriva spermatozoizilor, însoțite de producerea anticorpilor antispermatici (ACAS) [2]. În același timp, rolul ACAS în dezvoltarea infertilității, multiple probleme de diagnostic, etiologie, patologie, prevenire și tratament al acestei maladii rămân a fi interpretate în mod controversat. Scepticismul cu privire la rolul reacțiilor autoimune în dezvoltarea infertilității este cauzat, în mare măsură, de existența unui număr mare de metode de determinare a ACAS, ale căror rezultate corelează slab între ele [3-5]. Nu există consens cu privire la modul în care anticorpii antispermatici afectează fertilitatea, însă sunt dovezi că aceștia pot perturba spermatogeneza, provocând patospermie, pot limita pătrunderea prin mucusul cervical și fertilizarea ovulului [6,7]. Cu toate acestea, un număr considerabil de publicații conțin date care resping fiecare dintre aceste afirmații [8,9], fapt ce denotă că etiopatogeneza acestei boli rămâne insuficient studiată.

Rezultate și discuții

Sunt cunoscute mai multe cauze care pot duce la producerea ACAS: obstrucția canalului deferent, infecții ale tractului reproductiv, orhita, prostatita, varicocele, criptorhidismul, torsiunea testiculară etc. [10,11]. Cu toate acestea, ACAS poate fi depistat și la bărbații cu fertilitate confirmată. Astfel, nu există o claritate privind nivelul normal de ACAS și cel patologic, care va afecta funcția reproductivă. Mai mulți factori, inclusiv prezența ACAS, reprezintă un obstacol obiectiv în stabilirea limitelor normei pentru ejaculat. În primul rând, există o mare variabilitate individuală și populațională a indicilor spermogramei la bărbații infertili și la cei fertili, urmare a căreia distribuția variabilelor nu are pauze distincte sau două vârfuri diferite, dintre care unul ar corespunde nivelului „normal”, iar celălalt – „patologic”. În al doilea rând, erorile sistematice asociate cu

evaluarea subiectivă a numărului de spermatozoizi ACAS-pozitivi de către un cercetător, care efectuează microscopia cu utilizarea testelor MAR, și IBT (immunobead), recomandate de OMS. În al treilea rând, influența asupra probabilității de sarcină a unor factori suplimentari (aleatori): patologia organelor reproductive la femeie, prezența partenerilor sexuali fertili ai acesteia în afara căsătoriei. Ca urmare, diagnosticul, pronosticul și rezultatele așteptate ale tratamentului pentru un anumit pacient nu pot fi determinate fără ambiguități, ci pot fi exprimate numai prin probabilitate [12,13]. S-a dovedit că la pacienții cu niveluri semnificative de ACAS, fragmentarea ADN-ului spermatozoizilor este mai des observată, fiind de 1,3 ori mai mare decât la bărbații infertili fără ACAS și de 1,6 ori mai mare decât la cei fertili. Acest lucru a fost stabilit la compararea grupurilor de pacienți cu normozoospermie, care se deosebesc doar prin prezența sau absența ACAS. Modificările în structura cromatinei, asociate cu ACAS, pot fi factorii care influențează procesele de reproducere atât în timpul, cât și după fertilizarea ovulului [10-15]. Patogeneza infertilității masculine imune poate fi reprezentată în felul următor: în urma deteriorării integrității barierei hemato-testiculare, formării granuloamelor spermatozoizilor cu obstrucția canalelor deferente, fagocitoza spermatozoizilor prin macrofage în tractul reproductiv duce la prezentarea antigenilor spermatozoizilor în combinație cu HLA a celulelor TI și TII. Are loc o expansiune a limfocitelor T, specifice antigenilor spermei, și eliberarea citokinelor, care stimulează diferențierea limfocitelor B, specifice antigenilor spermatozoizilor, și producerea de ACAS. Hiperactivitatea ereditară a celulelor T și B, asociată, probabil, cu particularitățile sistemului HLA (antigen leucocitar uman), conduce la agravarea acestui proces. Ulterior, răspunsul imun se dezvoltă după tipul umoral cu o predominanță a producției de ACAT și cu o scădere a numărului de celule T. Mecanismele imunologice care conduc la scăderea fertilității pe fondalul ACAT sunt: supraproducția metaboliților reactivi ai oxigenului – speciile reactive de oxigen (SRO), enzimele lizozomale, interferonii (IFN) și fagocitoza crescută în organele tractului reproductiv. Potrivit cercetătorilor, factorul-cheie în dezvoltarea infertilității imune la bărbați este stresul oxidativ (SO) – o consecință a supraproducției de SRO: a peroxidului de hidrogen, ozonului etc. La bărbații cu infertilitate imună, chiar și în absența unui proces infecțios, producția de SRO este mai mare de peste 3 ori. Există o relație directă între acestea și ACAS; astfel, producția de SRO depinde mai mult de cantitatea de anticorpi ai spermatozoizilor (conform datelor citometriei în flux), decât de procentul de gameți mobili ACAS-pozitivi (testul MAR). În același timp, a fost demonstrată o relație directă între nivelul SRO și fragmentarea ADN-ului spermatozoizilor [14,16].

Antigenii concreți ai spermatozoizilor, stimulatori ai sistemului imun, și mecanismele reacțiilor inițiale, care afectează fertilitatea, rămân încă necunoscute. Se poate presupune că procesul autoimun este inițiat nu de niște autoantigeni „speciali”, identificarea cărora are loc fără succes în decurs de câteva decenii, ci de orice antigeni spermatici dacă sunt îndeplinite următoarele condiții: a) antigenii diferă de produsele genelor specifice organelor, expresate în celulele epiteliale medulare ale timusului și reprezentate de celulele T în timpul dezvoltării lor în timus, adică cele care au devenit defecte în timpul ontogenezei în etapele după divizarea spermatogoniilor de tip A; b) antigenii spermatozoizilor sunt absenți în plasma seminală sub formă dizolvată în cantitatea necesară pentru a menține toleranța; c) structura macromoleculilor a suferit transformări (de exemplu, prin acțiunea SRO), dobândind proprietăți antigenice [10,12,14].

Datele din literatura de specialitate denotă că una dintre cauzele frecvente ale infertilității masculine o constituie supraproducția SRO [12,16]. Astfel, la 25-30% dintre bărbații infertili nivelul SRO în materialul seminal este mai înalt. SRO în concentrații fiziologice sunt necesare pentru hiperactivarea, condensarea spermatozoizilor și pentru reacția acrosomică, iar, pe de altă parte, producția excesivă de SRO de către celulele germinale imature și leucocite induce disfuncția spermatozoizilor, deteriorarea ADN-ului lor și provoacă peroxidarea lipidelor. La rândul său, aceasta contribuie la pierderea rapidă a adenozintrifosfatului intracelular, provoacă distrucția, scăderea viabilității și perturbarea morfologiei spermatozoizilor [17].

În literatura de specialitate este prezentat pe larg efectul hiperproducției SRO: ozonului, radicalilor liberi, peroxidului de hidrogen asupra fertilității masculine [18,19]. În cantități mici, SRO oxigen sunt necesare pentru reglarea funcției spermatozoizilor, a hiperactivării și a răspunsului acrosomal [20]. Însă, producția excesivă de SRO poate deteriora membrana spermei, reduce motilitatea acestora și afecta capacitatea de fertilizare [21]. În plus, a fost demonstrată afectarea directă a ADN-ului cromozomilor [20] și apoptoza spermatozoizilor [22], ceea ce duce, în cele din urmă, la infertilitate [23]. Cu toate acestea, rămâne neclar pe cât de răspândit este SO și pe cât de pronunțată este creșterea producției de SRO în diferite stări etiologice semnificative, care potențial pot reduce fertilitatea masculină. Efectul îmbătrânirii sistemului reproductiv masculin depinde în

mare măsură de caracteristicile individuale ale bărbatului, inclusiv de bolile acute și cronice, de traumele sistemului urogenital, precum și de stilul de viață și factorii de mediu. Modificările legate de îmbătrânirea sistemului reproductiv, ce includ toate aspectele funcției reproductive, inclusiv afectarea reglării sistemului hipotalamo-hipofizar-gonadal și interacțiunile autoparacrine locale, pot influența asupra celulelor stem testiculare și asupra structurii testiculare și a spermatogenezei. Conform unor teorii, mitocondriile participă activ în procesele celulare, asociate îmbătrânirii. Acest lucru este valabil, în special, pentru procesul de acumulare a leziunilor oxidative ale celulelor și țesuturilor în care aceste organite joacă un rol important. Aparent, îmbătrânirea activează mecanismele stresului oxidativ [24] și crește frecvența deteriorării oxidative a acizilor nucleici din celule [25]. Printre cele mai frecvente cauze ale infertilității masculine se numără: dereglarea spermatogenezei și a funcției spermatozoizilor. Este cunoscut faptul că spermatozoizii efectuează mișcări active cu ajutorul cozii, fiind celulele cu cea mai mare mobilitate din organismul uman. Avansarea spermatozoizilor în mod direcționat este necesară pentru ca aceștia să depășească tractul genital feminin. În afară de aceasta, spermatozoizii trebuie să posede capacitatea funcțională de a pătrunde în ovocite. Aceste procese necesită un nivel ridicat al metabolismului oxidativ și, ca urmare, produc SRO, ceea ce reprezintă un indice fiziopatologic al stresului oxidativ [19]. Nivelurile scăzute de SRO, produse în interiorul spermatozoizilor, sunt implicate în reglarea dobândirii de către spermă a capacității de fertilizare, iar excesul de formare a radicalilor liberi poate afecta spermatozoizii. Când se atestă niveluri ridicate de SRO, se observă o scădere a motilității spermatozoizilor și deteriorarea ADN-ului lor nuclear. Integritatea structurii ADN-ului gametului masculin determină calitatea embrionului și evoluția sarcinii. Niveluri ridicate ale radicalilor liberi din ejaculate pot provoca deteriorări ale ADN-ului spermei, iar terapia antioxidantă poate îmbunătăți calitatea spermei. Cu toate acestea, sunt insuficiente datele privind rolul determinant al antioxidantilor în fragmentarea ADN-ului spermatozoizilor pe fondalul reacției de stres oxidativ patologic. Starea SO apare preponderant din următoarele cauze: 1) producția crescută de radicali liberi sau 2) activitate antioxidantă insuficientă pentru neutralizarea lor. Spermatozoizii nu pot repara de sine stătător dauna cauzată de SRO, deoarece nu dispun de sisteme necesare pentru refacerea enzimelor citoplasmice. În plus, membranele lor celulare sunt bogate în acizi grași polinesaturați, care sunt peroxidați cu ușurință. Toate acestea fac ca spermatozoizii să fie susceptibili la deteriorarea oxidativă și, în consecință, la peroxidarea lipidelor [12,19].

La bărbații sănătoși, ADN-ul spermei este protejat de SO prin două mecanisme principale. În primul rând, ADN-ul este strâns pliat și ambalat în cromatină, astfel încât efectul SRO asupra materialului genetic este minim. În al doilea rând, antioxidanții naturali din plasma seminală și spermatozoizi ajută la normalizarea nivelului producției de SRO: opresc reacția oxidativă în lanț, elimină, absorb SRO sau reduc formarea lor. Printre antioxidanții naturali se regăsesc enzimele: catalaza și superoxidul dismutază, precum și compușii neenzimatici – vitaminele C și E, carnitinele. Acești antioxidanți neutralizează SRO, previn dezvoltarea SO, protejând funcția spermatozoizilor. Antioxidanții endogeni includ, de asemenea, lactoferina și coenzima Q₁₀. Astfel, prin intermediul unor mecanisme antioxidante, spermatozoizii inactivează excesul de SRO, protejând celulele gonade de daunele oxidative. Cu toate acestea, dacă într-un organism sănătos raportul dintre prooxidanți și antioxidanți este echilibrat, atunci în condiții patologice producția necontrolată de SRO depășește capacitatea antioxidantă a plasmii seminale, ceea ce duce la SO. Cu alte cuvinte, SO reprezintă un dezechilibru între producția de SRO și capacitatea sistemului biologic de a neutraliza compușii intermediari reactivi sau de a opri apoptoza apărută [16]. Faptul că SO afectează capacitatea fertilizantă duce la afectarea dezvoltării embrionare, pierderea sarcinii și la defecte congenitale ale fătului – probleme ce devin subiectul unui studiu riguros al clinicienilor și al oamenilor de știință. Dacă nu are loc reducerea SO, acest lucru poate duce la dezvoltarea unei game largi de tulburări care afectează procesele de reproducere masculină. Unul dintre principalele efecte fiziopatologice ale radicalilor liberi este deteriorarea membranei celulare a spermatozoizilor prin peroxidarea lipidelor. Sensibilitatea înaltă a spermatozoizilor față de SRO poate fi explicată prin conținutul ridicat de acizi grași din membranele lor. Oxidarea acizilor grași poate provoca daune spermatozoizilor prin lezarea integrității și permeabilității membranelor acestora. Apoptoza celulară și deteriorarea ADN-ului pot apărea la spermatozoizi (precursorii spermatozoizilor) în stadiile incipiente ale spermatogenezei, precum și în spermiogeneză. Acest lucru poate duce la o scădere în analiza materialului seminal a tuturor celor trei indicatori: număr, motilitate și morfologie.

În celulele germinale primordiale, SRO pot suprima spermatogeneza și induce apoptoza. În cazul formelor mature de spermatozoizii, acestea pot provoca dereglarea funcțiilor lor de bază (inclusiv răspunsul acrosomal

și penetrarea ovocitului), precum și deteriorarea sistemului mitocondrial energetic al celulei. Conform literaturii de specialitate, metabolismul prooxidant include următoarele etape:

- 1) excesul de radicali liberi și / sau statutul antioxidant insuficient;
- 2) deteriorarea ADN-ului, lipidelor și proteinelor celulelor germinale primordiale;
- 3) modificări ale indicatorilor analizei spermei: numărului, motilității, morfologiei;
- 4) scăderea funcției spermatozoizilor, asociată cu dereglarea reacției acrosomale și a capacitării;
- 5) infertilitatea masculină.

Factorii care determină creșterea metabolismului prooxidant și scăderea calității spermei sunt următorii: zahărul și alimentele care provoacă hiperglicemie; lipidele vegetale; grăsimile trans și alimentele procesate; xenobioticele din alimente: pesticide, erbicide și fungicide, soia nefermentată; xenobioticele din mediu: gaze, toxine, produse de curățat, hormoni, alcool și țigări; supraponderabilitatea cu obezitate inflamatorie centrală; stresul, insomnia și inactivitatea fizică.

În această ordine de idei, stilul alimentării este foarte important. O dietă echilibrată poate duce la scăderea inflamației, diminuarea cantității radicalilor liberi și, potențial, la polimorfismul genetic. Alimentele consumate ar trebui să aibă un indice glicemic corespunzător nivelurilor scăzute de insulină. Se recomandă de a exclude grăsimile care contribuie la inflamație [26]. Fructele și legumele oferă nutrienți extrem de importanți pentru contracararea SO. Aportul adecvat de apă are un efect benefic asupra mediului intra- și intercelular. Este necesar de a limita cafeina la o ceașcă de cafea, sau două căni de ceai pe zi. Ceaiul verde, care conține cafeină, poate avea efecte benefice. De asemenea, suplimentele nutritive pot fi utilizate pentru îmbunătățirea funcției spermei. Un argument în favoarea includerii antioxidantilor în suplimentele alimentare îl constituie capacitatea lor de a preveni efectele nocive ale producției excesive de radicali liberi asupra funcției spermei. Utilizarea antioxidantilor îmbunătățește numărul, morfologia și motilitatea spermatozoizilor [19]. S-a constatat că, de rând cu antioxidanții, alte suplimente alimentare de asemenea influențează benefic producția de spermă, metabolismul testosteronului, transferul de energie și motilitatea celulară. Acești micronutrienți, acționând împreună cu antioxidanții, îmbunătățesc funcția spermei în general și cresc potențialul reproductiv. Cercetările științifice cuantifică rolul acestor substanțe în patofiziologia subfertilității și infertilității masculine. Utilizarea suplimentelor nutritive, predestinate îmbunătățirii funcției spermei și restabilirii fertilității masculine, a fost studiată pe larg, însă unele studii au avut limitări din mai multe cauze: număr insuficient de participanți, criterii de eligibilitate incoerente, grup martor inadecvat sau rezultate incerte. Alte studii nu au fost randomizate sau au fost efectuate fără control placebo, folosind diferite preparate. Investigațiile efectuate de Кохрейн (M.G. Showell, 2011), care au luat în considerare aceste limitări, au demonstrat că utilizarea suplimentelor alimentare contribuie la îmbunătățirea parametrilor funcției reproductive la bărbați [27]. Vitaminele joacă un rol important în procesele antioxidante ale organismului. În esență, vitaminele nu sunt sintetizate în cantități suficiente pentru funcționarea normală a organismului, aportul acestora cu alimentele fiind obligatoriu. Conform datelor investigațiilor științifice actuale, în suplimentele alimentare, care sunt elaborate pentru a reduce metabolismul prooxidant și efectele sale negative asupra spermatogenezei și funcției reproductive, cu succes pot fi utilizate un șir de vitamine. Vitamina A, fiind un antioxidant implicat în reglarea creșterii celulelor epiteliale în sistemul reproductiv masculin, are aport în stabilizarea membranelor spermatozoizilor, participă la reglarea spermatogenezei și la creșterea motilității spermatozoizilor [28].

Vitaminele din grupa B contribuie la transferul grupelor metilice, metilenice și formilice în celulă, sunt indispensabile pentru sinteza ADN și, prin urmare, contribuie la intensificarea spermatogenezei și la creșterea stabilității spermatozoizilor, reducând fragmentarea ADN-ului. În condițiile când se atestă niveluri scăzute de acid folic, se observă o scădere a numărului și a motilității spermatozoizilor [29]. Vitamina C este cel mai important antioxidant solubil în apă din organismul uman. De obicei, conținutul ridicat al vitaminei C corelează cu îmbunătățirea motilității spermatozoizilor [30]. Vitamina C din materialul seminal (concentrația fiind de 10 ori mai mare decât cea din plasma) protejează ADN-ul spermatozoizilor de deteriorarea cu radicali liberi. Un număr mare de cercetări au demonstrat capacitatea vitaminei C de a mări numărul de spermatozoizi, de rând cu optimizarea altor parametri în materialul seminal, inclusiv motilitatea și morfologia. Vitamina D este importantă pentru procesele reproductive normale la bărbați [31]. În cazul bărbaților cu niveluri normale de vitamina D, conform rezultatelor testelor, s-a elucidat o motilitate mai mare a spermatozoizilor, comparativ cu cei care aveau deficiență în această vitamină. Vitamina E joacă un rol-cheie în reducerea peroxidării lipidelor sub acțiunea SRO. Vitaminele C și E acționează în tandem, îmbunătățind funcția spermei. Vitamina C

este principalul antioxidant solubil în apă, iar vitamina E – principalul antioxidant solubil în grăsimi. Studiile *in vitro*, efectuate cu implicarea spermei bărbaților cu rate scăzute de fertilizare, au demonstrat o ameliorare semnificativă după 3 luni de administrare a suplimentelor cu vitamina E. Administrarea orală a acestei vitamine determină o creștere substanțială a motilității spermatozoizilor datorită scăderii peroxidării lipidelor. Conform cercetărilor științifice actuale, în suplimentele nutritive, menite să reducă metabolismul prooxidant și efectele sale negative asupra spermatogenezei și funcției de reproducere, pot fi utilizate cu succes unele minerale și cofactori. Seleniul este un microelement care poate reduce stresul oxidativ, iar în absența lui procesul de spermatogeneză se întrerupe, fiind cauzat de atrofia epiteliului spermatogen. Seleniul este esențial pentru maturizarea spermatozoizilor și dezvoltarea normală a testiculelor [32]. S-a demonstrat că suplimentarea rației cu seleniu contribuie la creșterea motilității spermatozoizilor și reduce deteriorarea lor cu radicalii liberi. Zincul – un alt microelement necesar pentru formarea spermatozoizilor, influențează motilitatea acestora, precum și metabolismul testosteronului. El face parte din mai mult de 200 de enzime implicate în diviziunea celulară, în sinteza proteinelor și metabolismul acizilor nucleici. A fost demonstrat că nivelul zincului în materialul seminal corelează cu calitatea spermatozoizilor [33]. Există indici clari ai capacității suplimentelor cu zinc de a induce o creștere a numărului și motilității spermatozoizilor, precum și a nivelurilor de testosteron. Coenzima Q10 joacă un rol-cheie în transportul substraturilor energetice și în producția de energie în celulă. Numeroase cercetări au arătat că Co-Q10 este capabilă să îmbunătățească toți cei trei parametri ai analizei spermei: concentrația, motilitatea și morfologia. În unele cazuri, pentru a crește motilitatea spermei este necesară administrarea suplimentelor în decurs de cel puțin șase luni [34]. Clorhidratul de betaină sau trimetilglicerolul, fiind un cofactor important, poate acționa ca un donator de grupuri metilice. Prin urmare, acesta devine capabil să influențeze aproape orice celulă din corpul uman, jucând un rol important în funcția de reproducere, ajută la creșterea procentului de spermatozoizi mobili după procedurile de congelare-decongelare. Transferul grupurilor metilice contribuie la sinteza melatoninei, a neurotransmițătorilor dopamina și serotonina, precum și a coenzimei Q10.

În suplimentele alimentare, concepute pentru a reduce metabolismul prooxidant și efectele sale negative asupra spermatogenezei și funcției reproductive, pot fi utilizați cu succes și aminoacizii. Glutathionul este unul dintre cei mai puternici antioxidanți din organismul uman. Efectul său constând în restabilirea grupurilor tiolice care au suferit sub acțiunea SO [35]. Glutathionul stabilizează partea mijlocie a spermatozoidului și protejează membrana celulară de peroxidarea lipidelor. Chiar și în cazul bărbaților cu varicocele, cărora le-au fost administrate suplimente cu glutathion, a fost înregistrată o îmbunătățire semnificativă a parametrilor materialului seminal. L-carnitina, un derivat al acestui aminoacid, este unul dintre cele mai eficiente suplimente nutritive utilizate la bărbații cu modificări ale numărului de spermatozoizi. Pe lângă faptul că joacă un rol important în transferul de energie și în metabolismul energetic, în special în transportul grăsimilor, care sunt apoi scindate cu eliberarea de energie, nu există dubii că carnitina, de asemenea, are și proprietăți antioxidante. În general, doze majore de carnitină sunt capabile să intensifice motilitatea spermatozoizilor, oferind în special o creștere a energiei celulare [36]. L-metionina – un aminoacid esențial ce conține sulf, facilitează sinteza proteinelor. Datorită derivatelor sale intermediare, L-metionina intervine ca donator de grupuri metilice, precum și în calitate de stimulator al sintezei carnitinei. Acest aminoacid promovează sinteza fosfatidilcolinei și a altor fosfolipide importante pentru menținerea integrității membranei spermatozoizilor. S-a constatat că L-metionina previne dezvoltarea anomaliilor în reacția acrosomală și păstrează integritatea membranei spermatozoidului. L-arginina, pe lângă faptul că joacă un rol-cheie în prevenirea maladiilor cardiovasculare, este un precursor al oxidului nitric, un hormon puternic, care este sintetizat local și provoacă vasodilatație, ameliorează circulația și, într-o oarecare măsură, este implicat în reacțiile acrosomale. În plus, arginina are efect imunomodulator de scădere a răspunsului inflamator și, potențial, de reducere a migrației limfocitelor și citokinelor. Astfel, unii micronutrienți, atunci când sunt administrați individual în doze suprafizice, pot îmbunătăți funcția spermei. Este și logic că atunci când a fost descoperit acest fapt, au fost dezvoltate aditivi combinați pentru a oferi efecte sinergice [17]. Suplimentele esențiale pentru îmbunătățirea calității spermei reprezintă preparate care conțin un număr limitat de vitamine, minerale și enzime. De obicei, suplimentul optimal în acest scop conține două vitamine, trei cofactori și trei aminoacizi. Conținutul lor totuși variază, adesea fiind comparabil cu cantitatea utilizată în studiile care confirmă eficacitatea suplimentului. În 26 de studii cu utilizarea vitaminei E, vitaminei C, carnitinei, N-acetil cisteinei, co-enzimei Q10, zincului, seleniului, acidului folic și licopeului a fost raportat un efect favorabil al terapiei antioxidante asupra parametrilor de bază ai materialului

seminal – funcție avansată a spermei, rezultate pozitive în terapia de reproducere asistată și în rata nașterilor de copii vii [37]. A fost depistat, de asemenea, efectul pozitiv asupra integrității structurii ADN-ului și a indicatorilor generali ai stresului oxidativ în spermă. Cea mai semnificativă lucrare în acest aspect este investigația lui Кохрейн, în care a fost efectuată analiza a 2867 de cupluri care au participat la 34 de studii [27]. Datele obținute au elucidat o creștere statistic semnificativă a frecvenței apariției sarcinii și a nașterii copiilor vii la cuplurile subfertile. De exemplu, a fost demonstrată eficacitatea suplimentului optimizat pentru îmbunătățirea spermei, numit Proceptin MX, care conține L-carnitină, L-arginină, coenzima Q10, vitaminele E, A, D₃, B₆, acid folic, zinc, seleniu, glutation, L-metionină, clorhidrat de betaină, care a fost elaborat pentru bărbații cu disfuncție reproductivă și modificări ale indicilor spermei. A fost stabilită o corelație veridică între indicii biomarkerilor în probele de material seminal și aportul de suplimente cu micronutrienți. Aceste rezultate confirmă eficiența suplimentelor nutritive în îmbunătățirea parametrilor calității spermei și în reducerea fragmentării ADN-ului.

Concluzii

1. Speciile reactive de oxigen în concentrații fiziologice sunt necesare pentru hiperactivarea, condensarea spermatozoizilor și pentru reacția acrosomică, pe când stresul oxidativ constituie un factor cauzal semnificativ în patogeneza infertilității autoimune.
2. Odată cu administrarea suplimentelor, care conțin substanțe nutritive pentru sporirea calității spermei, se observă scăderea deteriorării oxidative a ADN-ului, îmbunătățirea semnificativă a parametrilor spermei și a funcției de reproducere.
3. Utilizarea suplimentelor nutritive, concomitent cu modificările benefice ale dietei, stilului de viață și condițiilor de mediu, duce la ameliorarea funcției reproductive la bărbații cu infertilitate, rezultând cu survenirea sarcinii și sporirea natalității.
4. Sunt necesare studii pe termen lung privind eficacitatea generală a suplimentelor alimentare, care ar furniza date noi despre posibilitățile utilizării lor în scopul ameliorării calității spermei, ceea ce ar permite maximizarea funcției acesteia.

Referințe:

1. EMAD BABAKHANZADEH, MAJID NAZARI, SINA GHASEMIFAR, ALI KHODADADIAN. Some of the Factors Involved in Male Infertility: A Prospective Review. In: *International Journal of General Medicine*, 2020, no13, p.29-41.
2. VICKRAM, A.S., KULDEEP DHAMA, SANDIP CHAKRABORTY et al. Role of Antisperm Antibodies in Infertility, Pregnancy, and Potential for Contraceptive and Antifertility Vaccine Designs: Research Progress and Pioneering Vision. In: *Vaccines*, 2019, no7, p.116.
3. LEE, R., GOLDSTEIN, M., ULLERY, B. et al. Value of serum antisperm antibodies in diagnosing obstructive azoospermia. In: *J. Urol.*, 2009, vol.181, no1, p.264-269.
4. БОЖЕДОМОВ, В.А. Лабораторная диагностика иммунного мужского бесплодия. В: *Новости прикладной иммунологии и аллергологии*, 2003, №7, с.7-9.
5. FRANCAVILLA, F., SANTUCCI, R., BARBONETTI, A. et al. Naturally-occurring antisperm antibodies in men: interference with fertility and clinical implications. In: *An update. Front Biosc.*, 2007, vol.12, p.2890-2911.
6. BOHRING, C., KRAUSE, E., HABERMANN, B. et al. Isolation and identification of sperm membrane antigens recognized by antisperm antibodies, and their possible role in immunological infertility disease. In: *Mol. Hum. Reprod.*, 2001, vol.7, no2, p.113-118.
7. CHECK, J. The infertile male diagnosis. In: *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 2006, vol.33, no3, p.133-139.
8. CARBONE D.J. JR., SHAH A., THOMAS A.J. JR, et al. Partial obstruction, not antisperm antibodies, causing infertility after vasostomy. In: *J. Urol.*, 1998, vol.159, no3, p.827-830.
9. ASHOK AGARWAL et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. In: *World J. Mens Health*, 2019, no37(3), p.296-312.
10. GUVVALA, P.R., RAVINDRA, J.P., RAJANI, C.V. et al. Protective role of epigallocatechin-3-gallate on arsenic induced testicular toxicity in Swiss albino mice. In: *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2017, vol.96, p.685-694.
11. COOLEY, L.F., EL SHIKH, M.E., LI, W. et al. Impaired immunological synapse in sperm associated antigen 6 (SPAG6) deficient mice. In: *Scientific Reports*, 2016, vol.6, p.25-32.
12. БОЖЕДОМОВ, В.А., НИКОЛАЕВА, М.А., УШАКОВА, И.В. и др. Роль процессов свободно-радикального окисления в патогенезе мужского иммунного бесплодия. В: *Андрология и генитальная хирургия*, 2010, №4, с.62-66.

13. NAZ R.K. Antisperm contraceptive vaccines: where we are and where we are going? In: *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2011, no.66(1), p.5-12.
14. LOTTI, F., BALDI, E., CORONA, G. et al. Epididymal more than testicular abnormalities are associated with the occurrence of antisperm antibodies as evaluated by the MAR test. In: *Human Reproduction*, 2018, vol.33, p.1417-1429.
15. ESTILL, M.S., KRAWETZ, S.A. The epigenetic consequences of paternal exposure to environmental contaminants and reproductive toxicants. In: *Current Environmental Health Reports*, 2016, vol.3, p.202-213.
16. TERPEI TAKESHIMA, KIMITSUGU USUI, KOHEI MORI ET AL. Oxidative stress and male infertility. In: *Reprod. Med. Biol.*, 2021, no20, p.41-52.
17. GHARAGOZLOO, P., AITKEN, R. J. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. In: *Hum. Reprod.*, 2011, no26(7), p.1628-1640.
18. ГАМИДОВ, С.И., ИРЕМАШВИЛИ, В.В., ТХАГОПСОЕВА, П.А. Терапия нарушения фертильности у мужчин: перспективные результаты европейских исследований. В: *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология*, 2009, №2, с.26-30.
19. AGARWAL, A., ALLAMANENI, S.S. Free radicals and male reproduction. In: *J. Indian Med. Assoc.*, 2011, vol.109, №3, p.184-187.
20. AITKEN, R.J. Oxidative stress and the etiology of male infertility. In: *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2016, no33(12), p.1691-1692.
21. ZORN, B., SESEK-BRISKI, A., OSREDKAR, J., MEDEN-VRTOVEC, H. Semen polymorphonuclear neutrophil leukocyte elastase as a diagnostic and prognostic marker of genital tract inflammation – a review. In: *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2003. vol.41. №1, p.2-12.
22. KEMAL DURU, N., MORSHEDI, M., OEHNINGER, S. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. In: *Fertil. Steril.*, 2000, vol.74, №6, p.1200-1207.
23. MESEGUER, M., DE LOS SANTOS, M.J., SIMON, C. et al. Effect of sperm glutathione peroxidases 1 and 4 on embryo asymmetry and blastocyst quality in oocyte donation cycles. In: *Fertil. Steril.*, 2006, vol.86, №5, p.1376-1385.
24. АЛИЕВ, Р.Т., АЛИЕВ, Р.Р., ПИКАЛЮВ, С.М. Особенности показателей эякулята и способы коррекции нарушений сперматогенеза у мужчин различных возрастных групп. В: *Эффективная фармакотерапия*, т.15, №16, 2019, с.26-33.
25. NUNOMURA, A., MOREIRA, P.I., CASTELLANI, R.J. et al. Oxidative damage to RNA in aging and neurodegenerative disorders. In: *Neurotox. Res.*, 2012, vol.22. №3, p.231-248.
26. PARK, S., PARK, N.Y., VALACCHI, G., LIM, Y. Calorie restriction with a high-fat diet effectively attenuated inflammatory response and oxidative stress-related markers in obese tissues of the high diet fed rats. In: *Mediators Inflamm.*, 2012, 984643.
27. SHOWELL, M.G., BROWN, J., YAZDANI, A. et al. Antioxidants for male subfertility. In: *Cochrane Database Syst Rev.*, 2011, (1):CD007411.
28. HOGARTH, C.A., GRISWOLD, M.D. The key role of vitamin A in spermatogenesis. In: *J. Clin. Invest.*, 2010, no120(4), p.956-962.
29. WONG, W.Y., MERKUS, H.M., THOMAS, C.M. et al. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. In: *Fertil. Steril.*, 2002, no77(3), p.491-498.
30. AKMAL, M., QADRI, J.Q., AL-WAILI, N.S. et al. Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C. In: *J. Med. Food.*, 2006, no9(3), p.440-442.
31. LERCHBAUM, E., OBERMAYER-PIETSCH, B. Vitamin D and fertility: a systematic review. In: *Eur. J. Endocrinol.*, 2012, no166(5), p.765-778.
32. KESKES-AMMAR, L., FEKI-CHAKROUN, N., REBAI, T. et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. In: *Arch. Androl.*, 2003, no49(2), p.83-94.
33. COLAGAR, A.H., MARZONY, E.T., CHAICHI, M.J. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. In: *Nutr. Res.*, 2009, no29(2), p.82-88.
34. SAFARINEJAD, M.R., SAFARINEJAD, S. The roles of omega-3 and omega-6 fatty acids in idiopathic male infertility. In: *Asian. J. Androl.*, 2012, no14(4), p.514-515.
35. КУЛЬЧЕНКО, Н.Г. Основные виды антиоксидантной терапии патоспермии. В: *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*, 2018, №1, с.41-48.
36. BALAN, I. Modificări moleculare și morfologice dirijate ale celulelor spermatozoare în progresia spermatogenezei. În: *Buletinul AȘM. Științele vieții*, 2012, nr.1(316), p.65-82.
37. AHMAD MAJZOUB, ASHOKAGARWAL. Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility: Benefits on semen parameters, advanced sperm function, assisted reproduction and live-birth rate. In: *Arab. Journal of Urology*, 2018, vol.16, Issue 1, p.113-124.

Date despre autori:

Vladimir ȘEPTIȚCHI, doctor habilitat în științe biologice, conferențiar cercetător, cercetător științific principal, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

E-mail: septitchi@mail.ru

ORCID: 0000-0002-6306-7021

Ana LEORDA, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător, cercetător științific coordonator, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

Email: leorda-ana64@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2923-8843

Viorica RAISCHI, doctor în științe farmaceutice, cercetător științific superior, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

E-mail: vioricalana@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3392-3648

Prezentat la 05.05.2021