

Volné kyslíkové radikály a jejich role v andrologickém faktoru plodnosti páru

Reactive oxygen species and their role in the andrological factor of couple fertility

P. Turčan¹, P. Pokorný², P. Kepič¹, J. Hambálek¹, P. Entnerová¹, J. Kvintová³, M. Sigmund⁴, E. Jurásková Sedlatá⁵, T. Fait^{6,7}

¹ Centrum MEDIOL s.r.o., Ordinance sexuologie a andrologie, Olomouc

² Centrum MEDIOL s.r.o., Partnerská a rodinná poradna, Olomouc

³ Katedra psychologie a patopsychologie, Pedagogická fakulta, UP Olomouc

⁴ Aplikační centrum BALUO, Fakulta tělesné kultury, UP Olomouc

⁵ Klinika zubního lékařství, LF UP v Olomouci

⁶ Gynekologicko-porodnická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁷ Katedra zdravotnických studií, Vysoká škola polytechnická, Jihlava

Souhrn: Volné kyslíkové radikály hrají významnou roli v plodnosti i neplodnosti mužů. Jsou nezbytné pro fyziologické pochody, ale při nadměrné koncentraci mohou být příčinou různých patologií spermií. Hlavním zdrojem kyslíkových radikálů v ejakulátu jsou seminální leukocyty a patologicky abnormální spermie. Negativně ovlivňují kvalitu spermií, vč. zhoršení DNA fragmentace a motility spermií. Při řešení zvýšené koncentrace reaktivních forem kyslíku existuje řada vhodných režimových opatření a změn životního stylu, které zahrnují užívání antioxidantů, léčení urogenitálních infekcí, řešení varikokély, redukci hmotnosti a další. V mnoha případech je tak možné dosáhnout úpravy stavu a zlepšení kvality spermatu. Toto zlepšení může následně vést ke zlepšení výsledků asistované reprodukce či dokonce i ke zvýšení pravděpodobnosti přirozeného početí. V některých případech může být eliminována potřeba použití spermatu od dárce. Klíčovým faktorem je však dodržení dostatečně dlouhé léčby, což vyžaduje trpělivost jak ze strany lékaře, tak pacienta.

Klíčová slova: volné kyslíkové radikály – sterilita – mužská neplodnost – patologie spermií – DNA fragmentace

Summary: Reactive oxygen species play a significant role in male fertility and infertility. They are essential for physiological processes, but when their concentration becomes excessive, they can be a cause of various sperm pathologies. Seminal leukocytes and pathologically abnormal sperm are the primary sources of oxygen radicals in ejaculate. They negatively affect sperm quality, including DNA fragmentation and sperm motility impairment. Addressing increased concentrations of reactive oxygen species involves various appropriate lifestyle modifications and measures, including the use of antioxidants, treatment of urogenital infections, management of varicocele, weight reduction, and others. In many cases, these interventions can lead to adjustments in the condition and improvement in sperm quality. Such improvements can subsequently lead to enhanced outcomes in assisted reproduction or even an increased likelihood of natural conception. In some instances, the need for donor sperm may be eliminated. However, a key factor is adhering to a sufficiently prolonged treatment, which requires patience on the part of both, the physician and the patient.

Key words: reactive oxygen species – infertility – male infertility – spermatocytes pathology – DNA fragmentation

Volné kyslíkové radikály a jejich role v andrologickém faktoru plodnosti páru

Volné kyslíkové radikály (ROS – reactive oxygen species) hrají v oblasti mužské plodnosti i neplodnosti významnou úlohu. V naší přehledové práci chceme

poukázat na jejich původ, význam a přiblížit, jaká je jejich fyziologická role. Zároveň budeme pozorovat, co a jakou cestou způsobuje jejich nadměrnou produkci a koncentraci v ejakulátu. Rovněž poukážeme na možnosti řešení situace a zlepšení kvality spermatu.

Co jsou volné radikály

Volné kyslíkové radikály jsou reaktivní formy kyslíku a jsou součástí mnoha fyziologických i patologických dějů v organismu [1].

Jako volný radikál označujeme chemickou entitu, která má ve vnější

sféře svého elektronového obalu alespoň jeden nespárovaný elektron. ROS jsou vysoce reaktivní, ale zároveň jsou schopny samostatné existence. ROS mohou reagovat s mastnými kyselinami, lipidy, aminokyselinami, proteiny, mono- a polynukleotidy, s řadou nízkomolekulárních metabolitů, s koenzymy atd. Tyto reakce **narušují struktury** daných sloučenin, čímž způsobují patologie.

Pro některé děje v organismu jsou však reaktivní formy kyslíku nezbytné: **přenos energie, faktory imunitní ochrany, signální molekuly buněčné regulace** [2]. Skupina ROS zahrnuje skupinu kyslíkových radikálů jako superoxidový anion (O_2^-), hydroxylový radikál (OH) a radikál oxidu dusnatého (NO) [3].

Složky ejakulátu schopné produkovat ROS jsou: spermie s abnormální morfologií, zárodečné buňky a leukocyty. Hlavním zdrojem ROS v ejakulátu jsou právě seminální leukocyty a morfologicky abnormální spermie [4]. Lidské spermie mohou produkovat ROS dvěma způsoby:

- prostřednictvím nikotinamid adenin dinukleotid fosfátu (NADH) oxidázového systému na úrovni plazmatické membrány spermii;
- prostřednictvím NADH-dependentního oxidoreduktázového systému (diphosphorase) na mitochondriální úrovni [5].

Poškozené spermie jsou obvyklým zdrojem nadměrné produkce ROS. Předpokládá se, že zvýšená produkce ROS je důsledkem nadměrného množství cytoplazmatických reziduí, typicky přítomných v abnormálních spermích. Jelikož spermie jsou bohaté na mitochondrie, které jim dodávají nezbytnou energii pro jejich motilitu, pochází hlavní zdroj ROS u neplodných mužů z mitochondrií. Mitochondriální dysfunkce mají spojitost se zvýšenou produkcí ROS, která následně působí další poškození mitochondriální membrány, a tím podporuje další produkci ROS [6,7].

Leukospermie bývá často pokládána za hlavní příčinu mužské neplodnosti. V ejakulátu najdeme leukocyty, které jsou po-

zitivní na peroxidázu (polymorfonukleární leukocyty) v 50 %, dále makrofágy tvořící 30 % všech seminálních leukocytů, zatímco T-lymfocyty tvoří zbytek. Leukocyty se do ejakulátu dostávají cestou prostatických sekretů a sekretů semenných váčků. Jsou schopny produkce vysokého množství ROS jako odpovědi na infekci a zánět. Byla prokázána pozitivní korelace mezi leukospermii a koncentrací ROS [8]. ROS produkované leukocyty vykazují negativní korelaci s koncentrací, motilitou a morfologií spermii, jakož i pozitivní korelaci s fragmentací DNA spermii [9,10].

Poškození spermii ROS produkovanými leukocyty se dokonce může vyskytovat i v případech, kdy je koncentrace pod hranicí 1 mil./ml, která je stanovena jako hraniční hodnota podle pravidel Světové zdravotnické organizace (WHO) [11].

ROS a fyziologie spermii

Při optimálních koncentracích mají ROS příznivý potenciační účinek na fertilitační schopnost spermii. Studie prokázaly, že inkubace spermii s H_2O_2 stimuluje kapacitaci spermii, hyperaktivaci, akrozomální reakci a fúzi s oocytem. I další ROS jako O_2^- a NO rovněž podporují kapacitaci spermii a akrozomální reakci [12,13].

ROS a apoptóza

Apoptóza nebo programovaná buněčná smrt je forma nezánetlivé odpovědi tkáně na její poškození charakterizovaná sérií biochemických změn vedoucích ke změnám buněčné morfologie a k buněčné smrti. Přísně regulovaná apoptóza je nezbytná pro normální vývoj spermii a také pro regulaci počtu produkovaných spermii. Na druhé straně je proces nazývaný „abortivní apoptóza“, ke kterému dochází během spermatogeneze, spojován s mužskou neplodností. Hladiny ROS jsou v pozitivní korelaci s vyšší mírou úmrtnosti spermii [14,15].

ROS a peroxidace lipidů

Peroxidace lipidů (LPO) je nejvíce zkoumaný proces účinku ROS v biologii. LPO je všeobecně definována jako oxidativně

indukované poškození mastných kyselin, které obsahují více než dvě dvojně vazby uhlíku, jež jsou známy pod označením polynenasycené mastné kyseliny (PUFA). Důvodem je, že většina PUFA obsahuje dvojnou vazbu vedle methylenové skupiny oslabující vazbu methylen-uhlík-vodík. V důsledku toho jsou volné radikály schopny zachytit vodíkovou část z PUFA a zanechat na mastné kyselině nepárový elektron, který pak může oxidovat za vzniku peroxylového radikálu. Lipidové peroxidy jsou nestabilní a rozkládají se za vzniku složité řady sloučenin a na konci všeho stojí malondyaldehyd (MDA) [15,17]. Výsledné poškození struktury membrány ovlivňuje životně důležité funkce, jako je signální přenos a udržování gradientu iontů a metabolitů nezbytných pro optimální funkci spermii. Na rozdíl od jiných buněk neumí spermie překonat výsledné poškození, protože jim chybí potřebné cytoplazmatické enzymy, které jsou schopné reparačních procesů [18,19].

ROS a motilita spermii

Normální pohyblivost spermii je nedílnou součástí mužské plodnosti. Schopnost volných radikálů snížit pohyblivost spermii byla poprvé popsána Jonesem et al. v roce 1979, který popsal souvislost mezi ROS-indukovanou peroxidací lipidů a sníženou pohyblivostí bičíku spermii.

ROS brání kaskádě procesů, což vede ke snížení fosforylace axonemálních proteinů a imobilizace spermii. Další příčinou zhoršené pohyblivosti spermii je i přímý cytotoxický účinek ROS na mitochondrie spermii [19–21].

ROS a poškození DNA spermii

DNA spermatu je jedinečně strukturována tak, aby byl její jaderný chromatin vysoce stabilní, kompaktní a chráněný před poškozením. V důsledku oxidativního stresu (OS) může dojít k poškození DNA spermii. ROS mohou měnit integritu DNA modifikací nukleových bází a tyto změny destabilizují řetězec DNA a způsobují nalomení

jedno- a dvouvláknových DNA. Význam fragmentace DNA spermatu (SDF) byl u mužské neplodnosti jednoznačně potvrzen. Bylo zjištěno, že vysoká SDF snižuje šance na přirozené těhotenství, zvyšuje pravděpodobnost potratů a snižuje výsledky technik asistované reprodukce, konkrétně intrauterinní inseminace (IUI) a konvenčního oplodnění *in vitro* [22–24]. Vysoká SDF může být i příčinou zhoršené kvality embrya po IVF, nesnižuje sice pravděpodobnost fertilizace a těhotenství při intracytoplazmatické injekce spermií (ICSI), ale zhoršuje kvalitu embrya a je spojena s vyšším rizikem potratu, a může tak následně vést ke snížené porodnosti [24–26].

Test DNA fragmentace je dlouhodobě opomíjený, dokonce částí odborné veřejnosti ignorovaný, ačkoli dle 6. vydání manuálu WHO z roku 2011 je vyšetření u některých klinických případů jednoznačně doporučováno [27]. Je doloženo, že u párů s nevysvětlitelnou sterilitou a infertilitou se vyskytuje vyšší DNA fragmentace spermií [28]. DNA fragmentace > 20 % predikuje mužskou sterilitu či infertilitu se 79% senzitivitou a 86% specificitou [29].

ROS a varikokéla

Varikokéla je stav, který je již delší dobu známý jako jedna z hlavních příčin mužské neplodnosti. Vyskytuje se v populaci asi u 15 % mužů jako celku, u 35 % mužů s primární a až u 80 % mužů se sekundární neplodností. Jako jeden z hlavních patofyziologických mechanismů neplodnosti u varikokély je OS se zvýšenou produkcí ROS. Ukázalo se, že chirurgická léčba varikokély vede ke snížení seminálního OS a zvýšení hladiny antioxidantů v průběhu 3–6 m od ligace varikokély [30–32].

Co dělat při zvýšeném OS

Odborníci se shodují v tomto případě v následujících doporučeních:

Změny životního stylu

Je doporučováno zamezit či redukovat negativní vliv kouření, návykových

látek a obezity, omezit horké lázně, saunování, dlouhé sezení bez přestávek za volantem či na sedadle kola nebo sezení v práci či u počítače [19,33–36]. Například pozitivní efekt redukce hmotnosti na fragmentaci DNA spermií lze očekávat do 3–12 měsíců [37]. Některé práce rovněž poukazují na to, že nejjednodušším způsobem na zlepšení DNA spermií je pravidelná sexuální aktivita. Vyšší frekvence ejakulací snižuje procento spermií s fragmentovanou DNA [38].

Korekce varikokély

Je opět prokázáno, že korekce varikokély zlepšuje podmínky pro spermatogenezi a po její úpravě lze do 3–6 měsíců, případně až do roka očekávat zlepšení fragmentace DNA spermií [39].

Léčba potenciálních zdrojů ROS

Je prokázána spojitost mezi leukospermií a genitourinární infekcí. Je proto vhodné pacienta důsledně vyšetřit a nasadit léčbu dle kultivace a citlivosti patogenu na antibiotika. Léčba asymptomatických leukocytospermií je kontroverzní a vzbuzuje širokou diskuzi, nicméně z vlastní praxe s ní máme velice dobré zkušenosti. Je prokázáno, že léčba antibiotiky a protizánětlivými medikamenty (Cox-2 inhibitory) vede k úspěšné redukci leukospermie a zlepšení parametrů ejakulátu [40–42].

Užívání antioxidantů

Antioxidanty působí tak, že zastaví oxidační kaskádu likvidací a neutralizací ROS nebo snížením jejich tvorby. Rozlišujeme tzv. preventivní antioxidanty, které brání tvorbě ROS, a tzv. likvidační a neutralizační antioxidanty – např. vitamin C a E. Ideální složení vhodných antioxidantů není dosud známo. Jako nejvýznamnější a neúčinnější jsou dnes vnímány koenzym Q10 (CoQ10), karnitin, arginin, selen, zinek, myoinositol [43–45].

Infekce mužských přídatných žláz – MAGI

Infekce mužských přídatných žláz (MAGI – male accessory gland infection)

představuje infekci nebo zánět, který postihuje jeden nebo více mužských genitálních orgánů jako např. uretru, Cowperovy žlázy, prostatu, semenné váčky, nadvarle, chámovod nebo varle. Přítomnost MAGI je pravděpodobná za přítomnosti leukospermie, malého objemu ejakulátu, zvýšeného pH ejakulátu a při nízké hladině alfa-glukozidázy, fruktózy a zinku. Léčba se liší v závislosti na typu MAGI. Rozlišujeme mikrobiální formu, která se léčí antibiotiky, nejčastěji chinolony, tetracykliny, makrolidy, trimetoprimem a betalaktamovými antibiotiky, a dále zánětlivou formu, pro kterou je typická leukospermie a vysoká produkce ROS, v jejíž léčbě používáme nesteroidní (NSAID) a steroidní (SAID) antirevmatika a fibrinolytickou léčbu: aescin, bromelain atd. U léčby infekcí je v tomto případě důležité si uvědomit, že je potřeba vnímat a léčit pár jako celek. Pokud například u muže identifikujeme v ejakulátu či prostatickém sekretu některé mikroorganismy (např. *Gardnerella vaginalis*), které jsou u ženy často považovány za potenciálně patogenní a běžně je neléčíme, je v tomto případě přesto vhodné pár léčit společně, a to i u asymptomatických žen [46–51].

U obstrukční formy neplodnosti používáme i chirurgickou léčbu [52]. Opět využíváme antioxidanty, a to jak u mikrobiální, tak i u zánětlivé formy. Nejčastěji se jedná o glutation, karnitin, N-acetylcystein (prekurzor glutationu), CoQ10, vitamin A, vitamin C, vitamin E, myoinositol, lykopen a zinek. Dále používáme mikronutrienty jako selen a měď, aminokyseliny jako arginin, taurin, ornitin, citrulin, další vitaminy jako B-komplex, niacin (vitamin PP), kyselina pantotenová a kyselina listová, dále omega-3-nenasycené mastné kyseliny jako DHA (kyselina dokosahexaenová) a EPA (kyselina eikosapentaenová). Dále se uplatňuje magnezium, flavonoidy, superoxid dismutáza, *serenoa repens*, curcuma, kopřiva, *muira puama*, *ginkgo biloba* atd. Vhodnou volbou jsou kombinované přípravky, které umožňují pacientovi užít

vat potřebné výše uvedené látky v jedné tabletě [19,43,53–56].

Závěr

Volné kyslíkové radikály jako produkt oxidativního stresu mají široké dopady i v andrologické péči. Obzvláště nejlépe prokázáný je dopad na plodnost mužů a na kvalitu spermatu. Je dobré si uvědomit, že značná část patospermii je léčitelná, včetně některých případů abnormální morfologie a zvýšeného procenta spermii s fragmentovanou DNA. Důležité je ale myslet na dostatečnou délku léčby a její dodržení, což vyžaduje trpělivost lékaře i pacienta. IVF je často rychlejší cestou početí dítěte, avšak ne vždy s vlastním genetickým materiálem. Pokud víme, že je možné některé stavy při dostatku času řešit, pak by měly mít přirozené početí nebo asistovaná reprodukce s vlastním genetickým materiálem přednost před dárcovským spermatem.

Literatura

- Sies H, Belousov VV, Chandel NS et al. Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2022; 23(7): 499–515. doi: 10.1038/s41580-022-00456-z.
- Jakubczyk K, Dec K, Kałduńska J et al. Reactive oxygen species – sources, functions, oxidative damage. *Pol Merkur Lekarski* 2020; 48(284): 124–127.
- Dong C, Fang W, Yi Q et al. A comprehensive review on reactive oxygen species (ROS) in advanced oxidation processes (AOPs). *Chemosphere* 2022; 308(Pt 1): 136205. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.136205.
- Castleton PE, Deluao JC, Sharkey DJ et al. Measuring reactive oxygen species in semen for male preconception care: a scientist perspective. *Antioxidants* 2022; 11(2): 264. doi: 10.3390/antiox11020264.
- Juárez-Rojas L, Casillas F, López A et al. Physiological role of reactive oxygen species in testis and epididymal spermatozoa. *Andrologia* 2022; 54(4): e14367. doi: 10.1111/and.14367.
- Chianese R, Pierantoni R. Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) production alters sperm Quality. *Antioxidants* 2021; 10(1): 92. doi: 10.3390/antiox10010092.
- Cedíková M, Miklíková M, Grundmanová M et al. Sperm mitochondrial function in men with normozoospermia and asthenozoospermia. *Ceska Gynekol* 2014; 79(1): 22–28.
- Khodamoradi K, Kuchakulla M, Narasimman M et al. Laboratory and clinical management of leukocytospermia and hemospermia: a review. *Ther Adv Reprod Health* 2020; 14: 2633494120922511. doi: 10.1177/2633494120922511.
- Ayad B, Omolaoye TS, Louw N et al. Oxidative stress and male infertility: evidence from a research perspective. *Front Reprod Health* 2022; 4: 822257. doi: 10.3389/frph.2022.822257.
- Altakroni B, Nevin C, Carroll M et al. The marker of alkyl DNA base damage, N7-methylguanine, is associated with semen quality in men. *Sci Rep* 2021; 11(1): 3121. doi: 10.1038/s41598-021-81674-x.
- Sharma RK, Pasqualotto AE, Nelson DR et al. Relationship between seminal white blood cell counts and oxidative stress in men treated at an infertility clinic. *J Androl* 2001; 22(4): 575–583. doi: 10.1002/j.1939-4640.2001.tb02217.x.
- Dutta S, Henkel R, Sengupta P et al. Physiological role of ROS in sperm function. In: Parekatil SJ, Esteves SC, Agarwal A (eds). *Male infertility: contemporary clinical approaches, andrology, ART and antioxidants*. Cham: Springer International Publishing 2020: 337–345.
- Vessey W, Saifi S, Sharma A et al. Baseline levels of seminal reactive oxygen species predict improvements in sperm function following antioxidant therapy in men with infertility. *Clin Endocrinol* 2021; 94(1): 102–110. doi: 10.1111/cen.14328.
- Asadi A, Ghahremani R, Abdolmaleki A et al. Role of sperm apoptosis and oxidative stress in male infertility: a narrative review. *Int J Reprod Biomed* 2021; 19(6): 493–504. doi: 10.18502/ijrm.v19i6.9371.
- Castellini C, D'Andrea S, Cordeschi G et al. Pathophysiology of mitochondrial dysfunction in human spermatozoa: focus on energetic metabolism, oxidative stress and apoptosis. *Antioxidants* 2021; 10(5): 695. doi: 10.3390/antiox10050695.
- Su LJ, Zhang JH, Gomez H et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 5080843. doi: 10.1155/2019/5080843.
- Chakraborty S, Roychoudhury S. Pathological roles of reactive oxygen species in male reproduction. In: *Oxidative stress and toxicity in reproductive biology and medicine: a comprehensive update on male infertility-volume one*. US: Springer Nature 2022: 41–62.
- Drevet JR, Hallak J, Nasr-Esfahani MH et al. Reactive oxygen species and their consequences on the structure and function of mammalian spermatozoa. *Antioxid Redox Signal* 2022; 37(7–9): 481–500. doi: 10.1089/ars.2021.0235.
- Bittner L, Chocholatý M, Čechová M et al. Vliv volných radikálů na fertilitu muže a možnosti léčby. *Ces Urol* 2015; 19(1): 11–18.
- Nowicka-Bauer K, Nixon B. Molecular changes induced by oxidative stress that impair human sperm motility. *Antioxidants* 2020; 9(2): 134. doi: 10.3390/antiox9020134.
- Ribeiro JC, Nogueira-Ferreira R, Amado F et al. Exploring the role of oxidative stress in sperm motility: a proteomic network approach. *Antioxid Redox Signal* 2022; 37(7–9): 501–520. doi: 10.1089/ars.2021.0241.
- Dos Santos Hamilton TR, D'Ávila Assumpção ME. Sperm DNA fragmentation: causes and identification. *Zygote* 2020; 28(1): 1–8. doi: 10.1017/S0967199419000595.
- Wang Q, Gu X, Chen Y et al. The effect of sperm DNA fragmentation on in vitro fertilization outcomes of unexplained infertility. *Clinics* 2023; 78: 100261. doi: 10.1016/j.clinsp.2023.100261.
- Deng C, Li T, Xie Y et al. Sperm DNA fragmentation index influences assisted reproductive technology outcome: a systematic review and meta-analysis combined with a retrospective cohort study. *Andrologia* 2019; 51(6): e13263. doi: 10.1111/and.13263.
- Ribas-Maynou J, Yeste M, Becerra-Tomás N et al. Clinical implications of sperm DNA damage in IVF and ICSI: updated systematic review and meta-analysis. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2021; 96(4): 1284–1300. doi: 10.1111/brv.12700.
- Green KA, Patounakis G, Dougherty MP et al. Sperm DNA fragmentation on the day of fertilization is not associated with embryologic or clinical outcomes after IVF/ICSI. *J Assist Reprod Genet* 2020; 37(1): 71–76. doi: 10.1007/s10815-019-01632-5.
- Boitrelle F, Shah R, Saleh R et al. The sixth edition of the WHO manual for human semen analysis: a critical review and SWOT analysis. *Life (Basel)* 2021; 11(12): 1368. doi: 10.3390/life11121368.
- Zandieh Z, Vatannejad A, Doosti M et al. Comparing reactive oxygen species and DNA fragmentation in semen samples of unexplained infertile and healthy fertile men. *Ir J Med Sci* 2018; 187(3): 657–662. doi: 10.1007/s11845-017-1708-7.
- Santi D, Spaggiari G, Simoni M. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management – meta-analyses. *Reprod Biomed Online* 2018; 37(3): 315–326. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.06.023.
- Wood GJ, Cardoso JP, Paluello DV et al. Varicocele-associated infertility and the role of oxidative stress on sperm DNA fragmentation. *Front Reprod Health* 2021; 3: 695992. doi: 10.3389/frph.2021.695992.
- Wang K, Gao Y, Wang C et al. Role of oxidative stress in varicocele. *Front Genet* 2022; 13: 850114. doi: 10.3389/fgene.2022.850114.
- Belušáková V, Grossová M, Rybánska L et al. Andrologický faktor – rozhodující vliv věku na úspěšnost asistované reprodukce? *Ces Urol* 2018; 22(4): 266–274.
- Leisegang K, Dutta S. Do lifestyle practices impede male fertility? *Andrologia* 2021; 53(1): e13595. doi: 10.1111/and.13595.

34. Takeshima T, Usui K, Mori K et al. Oxidative stress and male infertility. *Reprod Med Biol* 2020; 20(1): 41–52. doi: 10.1002/rmb2.12353.
35. Škurla M, Rybář R. Obesity and reduced fertility of men. *Ceska Gynekol* 2018; 83(3): 212–217.
36. Heráček J, Sobotka V, Urban M. Obesity and male infertility. *Ceska Gynekol* 2012; 77(5): 450–456.
37. Mir J, Franken D, Andrabi S et al. Impact of weight loss on sperm DNA integrity in obese men. *Andrologia* 2018; 50(4): e12957. doi: 10.1111/and.12957.
38. Yu X, Zhang X, Wang Q. Sexual dysfunction is more common among men who have high sperm DNA fragmentation or teratozoospermia. *Sci Rep* 2022; 12(1): 22427. doi: 10.1038/s41598-022-27006-z.
39. Abdelbaki SA, Sabry JH, Al-Adl AM et al. The impact of coexisting sperm DNA fragmentation and seminal oxidative stress on the outcome of varicocelectomy in infertile patients: a prospective controlled study. *Arab J Urology* 2017; 15(2): 131–139. doi: 10.1016/j.aju.2017.03.002.
40. Dutta S, Sengupta P, Slama P et al. Oxidative stress, testicular inflammatory pathways, and male reproduction. *Int J Mol Sci* 2021; 22(18): 10043. doi: 10.3390/ijms221810043.
41. Wang S, Zhang K, Yao Y et al. Bacterial infections affect male fertility: a focus on the oxidative stress-autophagy axis. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 727812. doi: 10.3389/fcell.2021.727812.
42. Agarwal A, Leisegang K, Sengupta P. Oxidative stress in pathologies of male reproductive disorders. In: *Pathology*. US: Elsevier 2020: 15–27.
43. Bittner ML. Vliv myo-inositolu a antioxidantů na fertilitu muže. *Urol praxi* 2015; 16(3): 109–112.
44. 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.
45. Hampel R, Drábková P, Kandár R et al. Vliv oxidačního stresu na mužskou neplodnost. *Ceska Gynekol* 2012; 77(3): 241–245.
46. Cannarella R, Condorelli RA, Cimino L et al. Male accessory gland infection: diagnosis and treatment. In: *Management of infertility*. US: Elsevier 2023: 135–144.
47. Ho CL, Vaughan-Constable DR, Ramsay J et al. The relationship between genitourinary microorganisms and oxidative stress, sperm DNA fragmentation and semen parameters in infertile men. *Andrologia* 2022; 54(2): e14322. doi: 10.1111/and.14322.
48. Bernabeu A, Liedo B, Díaz MC et al. Effect of the vaginal microbiome on the pregnancy rate in women receiving assisted reproductive treatment. *J Assist Reprod Genet* 2019; 36(10): 2111–2119. doi: 10.1007/s10815-019-01564-0.
49. Graziani A, Grande G, Martin M et al. Chronic prostatitis/chronic pain pelvic syndrome and male infertility. *Life* 2023; 13(8): 1700. doi: 10.3390/life13081700.
50. Saleh R, Agarwal A, Shah R. Re: Diagnostic and therapeutic workup of male infertility: results from a Delphi Consensus Panel. *Int J Impot Res* 2023; 35(4): 411–412. doi: 10.1038/s41443-022-00564-6.
51. Krátká Z. DNA quality of spermatozoa is negatively affected by male age and represents a risk factor for conception. *Ceska Gynekol* 2017; 82(6): 491–495.
52. Esteves SC, Santi D, Simoni M. An update on clinical and surgical interventions to reduce sperm DNA fragmentation in infertile men. *Andrology* 2020; 8(1): 53–81. doi: 10.1111/andr.12724.
53. Alahmar AT. The effects of oral antioxidants on the semen of men with idiopathic oligoastheno-teratozoospermia. *Clin Exp Reprod Med* 2018; 45(2): 57–66. doi: 10.5653/cerm.2018.45.2.57.
54. Agarwal A, Finelli R, Panner Selvam MK et al. 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.
55. Tremellen K, Woodman R, Hill et al. Use of a male antioxidant nutraceutical is associated with superior live birth rates during IVF treatment. *Asian J Androl* 2021; 23(1): 16–23. doi: 10.4103/aja.aja_41_20.
56. 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.

ORCID autorů

P. Turčan 0009-0007-4587-0754

J. Kvintová 0000-0003-0014-1666

M. Sigmund 0000-0002-1612-3510

E. Jurásková Sedlatá 0000-0002-6616-6957

T. Fait 0000-0002-2812-9274

*Doručeno/Submitted: 21. 9. 2023**Přijato/Accepted: 20. 10. 2023**MUDr. Pavel Turčan, Ph.D., FECSM**Centrum MEDIOL s.r.o.**Ordinace sexuologie a andrologie**Na Šibeníku 212/26**779 00 Olomouc 9-Hejčín**turcanp@seznam.cz***Publikační etika:** Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.**Publication ethics:** The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.**Konflikt zájmů:** Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.**Conflict of interests:** The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.