

Роль и место нутрицевтиков в комплексной терапии идиопатического мужского бесплодия

Д.Г. Макушин^{1,2}, Л.В. Белкина³, Д.И. Трухан^{✉2}

¹ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФГБУЗ ФМБА России, Омск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

³БУ ДПО ОО «Омский областной центр повышения квалификации работников здравоохранения», Омск, Россия

✉ dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Бесплодие является глобальной проблемой, затрагивающей 15% сексуально активных традиционных супружеских пар во всем мире. В последнее время мужское бесплодие сравнялось по частоте с женским – частота «мужского» фактора в семейном бесплодии достигает 40–50% и продолжает увеличиваться. В 40–60% случаев имеется единственная аномалия – патологическая спермограмма, а при комплексном объективном и лабораторном исследовании других аномалий не определяется. Бесплодие с невыявленными причинами нарушения фертильности называют неуточненным, или идиопатическим. Применение нутрицевтиков или биологически активных добавок благодаря активным компонентам их состава представляет собой оправданный терапевтический подход к улучшению параметров спермы и мужской фертильности. В обзоре рассмотрено влияние различных компонентов нутрицевтиков – микроэлементов (цинк, селен), аминокислот (L-аргинин), витаминов (С, Е, В₆, В₁₂, D, фолиевая кислота, L-карнитин, убихинон), используемых в комплексной терапии мужского бесплодия. Все перечисленные выше активные компоненты нутрицевтиков, позитивно влияющие на мужскую фертильность, в том числе и витамин D₃, входят в состав нутрицевтика Вирфертил®.

Ключевые слова: мужское бесплодие, идиопатическое мужское бесплодие, нутрицевтики, микроэлементы, витамины, холекальциферол, аминокислоты, Вирфертил.

Для цитирования: Макушин Д.Г., Белкина Л.В., Трухан Д.И. Роль и место нутрицевтиков в комплексной терапии идиопатического мужского бесплодия. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 50–57. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200254

Review

The role and place of nutraceuticals in complex therapy of idiopathic male infertility

Dmitry G. Makushin^{1,2}, Larissa V. Belkina³, Dmitry I. Trukhan^{✉2}

¹West Siberian Medical Center, Omsk, Russia;

²Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

³Omsk Regional Center for the Advanced Training of Health Care Workers, Omsk, Russia

✉ dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Infertility is a global problem affecting 15% of sexually active traditional couples worldwide. Recently, male infertility has become equal in frequency to female infertility – the frequency of the “male” factor in family infertility reaches 40–50% and continues to increase. In 40–60% of cases there is a single anomaly – a pathological spermogram, and with a comprehensive objective and laboratory study of other anomalies, it is not determined. Infertility with undetected causes of impaired fertility is called unspecified or idiopathic. The use of nutraceuticals or biologically active additives, due to the active components of their composition, is a justified therapeutic approach to improving sperm and male fertility. The review discusses the influence of various components of nutraceuticals - trace elements (zinc, selenium), amino acids (L-arginine), vitamins (C, E, B₆, B₁₂, D, folic acid, L-carnitine, ubiquinone) used in the complex treatment of male infertility. All the above active components of nutraceuticals that positively affect male fertility, including vitamin D₃, are part of the Virfertil® nutraceutical.

Key words: male infertility, idiopathic male infertility, nutraceuticals, trace elements, vitamins, colexiferol, amino acids, Virfertil.

For citation: Makushin D.G., Belkina L.V., Trukhan D.I. The role and place of nutraceuticals in complex therapy of idiopathic male infertility. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 50–57. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200254

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) бесплодием считается неспособность соматически здоровой семейной пары репродуктивного возраста, сексуально активной, не применяющей контрацептивных средств пары достичь зачатия в течение 12 мес регулярной половой жизни [1, 2]. В российских клинических рекомендациях «Мужское бесплодие» бесплодие предлагается рассматривать как заболевание, характеризующееся невозможностью достичь беременности после 12 мес регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности субъекта к репродукции, либо индивидуальной, либо совместно с его/ее партнером [3].

На сегодняшний день бесплодие – не только актуальная медицинская, но и социальная мировая проблема. Каждая 4–5-я традиционная супружеская пара сталкивается с проблемой зачатия ребенка, и она затрагивает как женщин, так и мужчин в равной степени. Около 15% сексуально активных пар, по данным ВОЗ, обращаются за медицинской помощью по поводу бесплодия [1, 2]. Частота бесплодных браков в мире катастрофически растет: в Европе и США она составляет 15%, в Канаде – 17%, а в России колеблется от 8 до 17,2% в разных регионах [3–5].

В последнее время мужское бесплодие сравнялось по частоте с женским – частота «мужского» фактора в семейном бесплодии достигает 40–50% и продолжает увеличиваться [5–10]. Прогноз в отношении мужского фактора семейного бесплодия сегодня неутешительный, поскольку в популяции здоровых мужчин на протяжении последних 50 лет отмечается прогрессивное снижение количества и качества сперматозоидов [1, 3, 11–14].

Проблема мужского бесплодия активно изучается во всем мире. Так, в базе данных PubMed на октябрь 2015 г. по запросу «male infertility» (мужское бесплодие) имелось 38 120 статей, из них более 700 работ, опубликованных течение года [15], о росте актуальности этой проблемы свидетельствуют результаты аналогичного запроса от 02.07.2020 – 49 408 статей, из них 1832 за последний год [16].

Установлено, что причины мужского бесплодия так же, как и женского, очень разнообразны.

Мужское бесплодие может развиваться вследствие [3]: врожденных или приобретенных нарушений развития мочеполовых органов; злокачественных опухолей; инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы; повышения температуры в мошонке (например, при

варикоцеле); нарушения эрекции или эякуляции, эндокринных нарушений; генетических отклонений; иммунологических факторов или быть идиопатическим (отсутствуют известные причины).

Идиопатическое мужское бесплодие

За последнее десятилетие выяснены этиология, патогенез, разработаны эффективные методы лечения многих заболеваний и патологических состояний, приводящих к мужскому бесплодию. Вместе с тем в 40–60% случаев имеется единственная аномалия – патологическая спермограмма, а при комплексном объективном и лабораторном исследовании других аномалий не определяется.

Бесплодие с невыявленными (неизвестными) причинами нарушения фертильности называют неуточненным, или идиопатическим [1, 3]. Согласно современным данным частота идиопатического мужского бесплодия в Европе составляет до 31–44% от всех случаев мужского бесплодия [4, 17], в России она выше, что связано с низким качеством этиологической диагностики мужского бесплодия [18].

Идиопатические формы мужского бесплодия могут быть вызваны такими факторами, как хронический стресс [17–19], эндокринные нарушения вследствие загрязнения окружающей среды [20–25], хронические интоксикации [26, 27], генетические аномалии [10, 17]. Проблему бесплодия в паре целесообразно решать не изолированно, а совместно урологам и гинекологам – специалистам двух смежных специальностей при участии врача общей практики/терапевта.

Пациентам с идиопатическим мужским бесплодием для улучшения показателей эякулята и повышения вероятности зачатия рекомендуется соблюдение здорового образа жизни [3].

Окислительный стресс

В экономически развитых странах рост мужского бесплодия связывают с воздействием на репродуктивную систему целого ряда неблагоприятных алиментарных, профессиональных, психологических и медико-социальных факторов, ведущих к повышению общей морбидности современной популяции, среди которых в настоящее время бесспорным лидером является метаболический синдром [28–30], часто приводящий к сахарному диабету 2-го типа и андрогенному дефициту у мужчин и в результате существенно повышающий риск развития у них окислительного спермального стресса [31, 32], который рассматривается в качестве одного из наиболее важных патогенетических механизмов развития мужского бесплодия.

Причиной развития окислительного (окислительного) стресса является аномальное накопление молекул, содержащих кислород в невосстановленной форме (Reactive Oxygen Species) – активных форм кислорода (АФК). В норме появление АФК сбалансировано действием различных антиоксидантных систем, однако при заболеваниях в ткани яичек имеет место избыток АФК, которые поражают чувствительные к окислительному стрессу клетки сперматогенеза. Наиболее активно синтез АФК происходит в лейкоцитах и незрелых гаметтах, что объясняет подтвержденное рядом исследований значение окислительного стресса в развитии бесплодия при варикоцеле, воспалительных заболеваниях мужской половой системы и гормональных нарушениях [33, 34]. Антиоксидантная система семенных канальцев включает в себя мелкие молекулы (токоферолы, каротины, аскорбиновую кислоту), ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и белки-хелаторы (трансферрин, лактоферрин, церулоплазмин) [35].

При развитии дисбаланса и усилении окислительного стресса АФК выходят из-под контроля антиоксидантной системы, повреждают различные структуры клеток сперматогенеза, включая ДНК, мембраны и различные внутриклеточные белки. Результатом этого процесса в яичках является

повреждение сперматозоидов, приводящее к их гибели, нарушениям структуры и/или функциональных качеств (подвижности и способности к оплодотворению) [36–38].

Потенциальной причиной идиопатического бесплодия считается дефицит микроэлементов и витаминов в организме. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что именно дефицит микроэлементов и витаминов (либо нарушение их обмена) в результате изменения среды обитания современного человека, характера его питания и образа жизни усугубляет окислительный стресс и обуславливает развитие нарушений в репродуктивной системе мужчин [4, 32, 39–42]. Участие окислительного стресса в патогенезе мужского бесплодия предопределило изучение эффективности различных антиоксидантов (витаминов, микроэлементов) в лечении данного заболевания [5, 18, 43–45]. Антиоксиданты защищают организм от свободных радикалов, которые образуются в организме в ходе как физиологических, так и патологических процессов [46].

Нутрицевтики

Витамины и микроэлементы относятся к нутрицевтикам – одной из подгрупп биологически активных добавок (БАД). Две другие подгруппы представлены парафармацевтиками и эубиотиками. Нутрицевтики – это природные ингредиенты пищи, такие как витамины или близкие их предшественники (например, β-каротин и другие каротиноиды), полиненасыщенные жирные кислоты, некоторые минеральные вещества и микроэлементы – кальций, железо, цинк, селен, магний, йод, фтор, отдельные аминокислоты, некоторые моно- и дисахариды, пищевые волокна (целлюлоза, пектины и т.п.) и ряд других компонентов. В нашей стране фармацевтические продукты, содержащие микроэлементы и витамины, длительное время принято регистрировать только как лекарственные препараты. Другая ситуация сложилась в большинстве стран Европы, где витамины и микроэлементы считаются добавками к пище, которые могут продаваться и в супермаркетах, только если их дозировка остается в определенных пределах [47].

Наиболее оптимальным считается использование комплексных нутрицевтиков. Рассмотрим основные компоненты, входящие в их состав.

Микроэлементы

Цинк. К роли цинка в развитии и функционировании мужской половой системы в течение длительного времени приковано значительное внимание [48–59]. Цинк является необходимым компонентом для синтеза основного мужского гормона тестостерона и фолликулостимулирующего гормона, которые отвечают за выработку спермы [48–52]. Цинк играет важную роль в нормальном развитии яичек [52]. Цинк – кофактор более чем 80 ферментов и имеет большое значение для устойчивости таких макромолекул, как рибонуклеиновая кислота и ДНК, а также для синтеза белка, деления клеток и стабильности клеточных мембран [52, 53]. Кроме того, цинк входит в состав супероксиддисмутазы, одного из ключевых антиоксидантных ферментов. Концентрация цинка в мужской половой системе значительно превышает таковую в других органах и тканях. Цинк преимущественно секретируется предстательной железой, однако он также в существенном количестве содержится в созревающих сперматозоидах, где его концентрация взаимосвязана с уровнем потребления кислорода и стабильностью ядерного хроматина [50]. Цинк активизирует глутатионпероксидазу, которая необходима для нормального созревания и подвижности сперматозоидов, а также участвует в регуляции активности других ферментов спермоплазмы, способствует регуляции процессов коагуляции и разжижения эякулята [55]. Дефицит цинка может приводить к серьезному повреждению яичек: атрофии канальцев и торможению дифференцировки сперма-

тид [48, 54]. Прием цинка больными идиопатическим мужским бесплодием в течение 45–50 дней приводит к существенному увеличению концентрации сперматозоидов, а также к повышению уровня тестостерона крови [49, 51]. Назначение препаратов цинка мужчинам с астено- и/или олигозооспермией приводит к улучшению большинства показателей спермограммы, включая концентрацию сперматозоидов, их подвижность и число морфологически нормальных форм [52]. Витамин Е признан синергистом цинка, взаимно биохимически усиливающим метаболизм и терапевтический эффект [60].

Селен. Селен необходим для работы половой системы, является активным антиоксидантом, особенно если поступает в организм одновременно с витамином Е [61, 62]. Селен замещает серу в составе аминокислот цистеина и метионина. Селен входит в состав более чем 20 ферментов, объединяемых названием селенопротеины. Функции многих из этих ферментов связаны с антиоксидантной системой организма [63]. Наиболее активным антиоксидантом, нейтрализующим АФК, является глутатионпероксидаза. Данный фермент включает в себя селен, кроме того, его активность зависит от витамина Е [33]. Глутатионпероксидаза в значительном количестве содержится в среднем сегменте сперматозоидов и остается крайне важной для сохранения нормального строения и функции последних. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что селен повышает подвижность сперматозоидов и способствует увеличению их количества, а дефицит селена приводит к ухудшению качества спермы и снижению либидо [57–59, 63–66].

В настоящее время селен также активно изучают в качестве вещества, способного предотвращать развитие различных форм рака, включая рак простаты, легких, толстой кишки и желудка [67]. В Национальном консенсусе 2020 «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» отмечается, что у пациентов с сахарным диабетом считается целесообразным назначение «антиоксидантных комплексов», содержащих микроэлементы (например, селен, цинк и другие) и витамины А, Е, С [68].

Витамины

Витамин С. Высокоэффективный антиоксидант. Даже в небольших количествах витамин С защищает основные молекулы организма – белки, липиды (жиры), углеводы, нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) – от повреждения свободными радикалами и АФК. Восстанавливает убихинон и витамин Е. Содержание витамина С в семенной жидкости мужчин, страдающих бесплодием, значительно ниже, чем у здоровых [33]. Резкое сокращение потребления витамина С здоровыми мужчинами приводит к значительному снижению подвижности сперматозоидов [69]. Прием витамина С позволяет улучшить показатели спермограммы. По данным сравнительного исследования, участники которого страдали идиопатическим бесплодием и получали плацебо или витамин С в дозах 200 и 1000 мг в день, именно в 2 последних группах отмечено значительное увеличение как общего числа, так и подвижности сперматозоидов [70]. Прием витамина С мужчинами приводит к снижению повреждения генетического материала сперматозоидов [71]. Отмечены положительные ассоциации между приемом витамина С и числом сперматозоидов, что выражается в увеличении их общего количества, плотности спермы и числа подвижных сперматозоидов [72].

Витамин Е. Витамин Е (α -токоферол) – один из наиболее хорошо известных липофильных антиоксидантов, универсальный протектор клеточных мембран от окислительного повреждения. Он занимает такое положение в мембране, которое препятствует контакту кислорода с ненасыщенными липидами мембран (образование гидрофобных ком-

плексов). Это защищает биомембраны от их перекисной деградации. Мембраностабилизирующее действие витамина проявляется и в его свойстве предохранять от окисления SH-группы мембранных белков.

Антиоксидантные свойства токоферола обусловлены и способностью подвижного гидроксила хроманового ядра его молекулы непосредственно взаимодействовать со свободными радикалами кислорода (O_2 , HO, HO_2), свободными радикалами ненасыщенных жирных кислот (RO, RO_2) и перекисями жирных кислот.

Витамин Е (совместно с аскорбатом) способствует включению селена в состав активного центра глутатионпероксидазы, тем самым он активизирует ферментативную антиоксидантную защиту (глутатионпероксидаза обезвреживает гидропероксиды липидов).

Токоферол является не только антиоксидантом, но и антигипоксантом, что объясняется его способностью стабилизировать митохондриальную мембрану и экономить потребление кислорода клетками. Важно также отметить, что витамин Е контролирует биосинтез убихинона – компонента дыхательной цепи и главного антиоксиданта митохондрий.

Окисленная форма витамина Е может реагировать с донорами водорода (например, с аскорбиновой кислотой) и таким образом вновь переходит в восстановленную форму. Под влиянием витамина Е происходит синтез гонадотропных гормонов. Витамин Е имеет наиболее широкое применение в лечении мужского бесплодия в клинической практике [32, 39, 43–45, 64, 65, 73–75]. Витамин Е повышает жизнеспособность сперматозоидов, увеличивает их подвижность и концентрацию, уменьшается количество сперматозоидов с поврежденным генетическим аппаратом, эффективен при астенозооспермии и олигоастенозооспермии. Прием витамина Е снижает коэффициент оксидативного стресса в ткани яичек, положительно влияет на способность сперматозоидов проникать в яйцеклетку [73, 75]. Включение в состав комплексной терапии витамина Е достоверно повышает частоту зачатия у бесплодных пар.

Витамин Q, или убихинон (коэнзим Q_{10}). Убихинон – уникальный липофильный антиоксидант, который требуется каждой живой клетке организма. Обычно антиоксиданты, защищая организм от свободных радикалов, необратимо окисляются. В отличие от них молекулы Q_{10} используются многократно. Кроме того, убихинон восстанавливает активность витамина Е. Убихинон способствует замедлению процессов старения, эффективен при астеническом синдроме и синдроме хронической усталости [76, 77].

Убихинон участвует в выработке энергии в митохондриях и поэтому необходим сперматозоидам, чьи энергетические потребности особенно высоки [77–80]. Убихинон определяется в хорошо измеримых концентрациях в спермоплазме, где он выполняет важные метаболические и антиокислительные функции. В многочисленных исследованиях [66, 81–85] отмечено, что убихинон способствует увеличению общего количества сперматозоидов, их подвижности, уменьшению доли деформированных клеток. Уровень убихинона коррелирует с маркерами окислительного стресса сперматозоидов. Убихинон ингибирует перекисное окисление липидов клеточных мембран, обеспечивает сохранность ДНК [44, 80, 84]. При олиго- и полизооспермии убихинон может выступать как антиоксидант, так и прооксидант, перенося электроны на молекулярный кислород с образованием супероксид-аниона [78].

Убихинон и витамин Е в сочетании с оперативным вмешательством продемонстрировали более высокую эффективность восстановления параметров эякулята, нежели при варикоцелэктомии без комбинации с микронутриентами [81, 82]. Применение убихинона у инфертильных мужчин сопровождается наряду с повышением двигательной активности сперматозоидов нормализацией баланса окислитель-

ных и антиокислительных процессов в сперме и уменьшением содержания биомаркера окислительного повреждения ДНК 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина [85].

Витамин В₆ (пиридоксина гидрохлорид). Предполагается, что уровень семенного витамина В₆ может изменять качество спермы – количество и качество сперматозоидов. Дефицит витамина В₆ может быть причиной гипергомоцистеинемии и оксидативного стресса, что может представлять химическую токсичность для спермы [86].

Витамин В₉ (фолиевая кислота). Фолиевая кислота играет важную роль в сперматогенезе, влияя на объем эякулята и качество спермы. Прием фолиевой кислоты помогает уменьшить количество дефектных сперматозоидов и, соответственно, снижает риск рождения ребенка с генными аномалиями [87].

Витамин В₁₁ (L-карнитин). L-карнитин (левокарнитин) является универсальным регулятором метаболических процессов в организме [88] и рассматривается в качестве одного из ведущих химических агентов, способных препятствовать оксидативному воздействию на сперматозоиды [31, 89]. В многочисленных исследованиях [31, 89–98] показано, что прием L-карнитина увеличивает количество и подвижность сперматозоидов, стимулирует их созревание, уменьшает число атипичных (патологических) форм. С другой стороны, снижение уровней карнитина сопровождается снижением подвижности сперматозоидов [92].

Прием L-карнитина защищает мембраны сперматозоидов и ДНК от индуцированного АФК апоптоза [91, 93, 96] и приводит к увеличению концентрации сперматозоидов в эякуляте [91].

Витамин В₁₂ (цианокобаламин). Различные исследования обнаружили влияние витамина В₁₂ на качество спермы и физиологию сперматозоидов. В систематическом обзоре [99], проведенном авторами с использованием баз данных Web of Science, PubMed и Scopus с сентября 1961 г. по март 2017 г., продемонстрировано положительное влияние витамина В₁₂ на качество спермы – путем увеличения количества сперматозоидов и повышения подвижности сперматозоидов, уменьшения повреждения ДНК сперматозоидов. Благотворное влияние витамина В₁₂ на качество спермы может быть связано с повышенной функциональностью репродуктивных органов, сниженной токсичностью гомоцистеина, уменьшением количества образующегося оксида азота, уровня окислительного повреждения сперматозоидов, количества энергии, вырабатываемой сперматозоидами, воспаления, вызванного нарушением спермы, и контролем активации ядерного фактора-κВ.

В исследовании китайских ученых продемонстрировано, что уровни витаминов В₉ и В₁₂ в семенной плазме у мужчин с ожирением снижены и коррелируют с индексом массы тела, объемом спермы и общим количеством сперматозоидов, что позволило авторам предположить, что снижение уровня витаминов В₉ и В₁₂ в семенной плазме могут быть связаны со снижением фертильности у мужчин с ожирением [100].

Витамин D. Дефицит витамина D – достаточно распространенное явление, затрагивающее, по некоторым оценкам, до 1 млрд жителей Земли [101]. В европейских странах распространенность дефицита витамина D составляет от 13 до 40,4% [102]. Россия расположена в зоне низкой инсоляции, поэтому практически все население входит в группу риска развития дефицита витамина D [103].

На синтез холекальциферола (витамин D₃) в коже влияют широта расположения региона проживания, продолжительность светового дня, время года, особенности профессиональной деятельности (работа в ночное время, под землей или в помещении), пигментация кожи человека и площадь кожного покрова, не прикрытого одеждой [104].

В экспериментальных исследованиях показано, что дефицит витамина D ухудшает развитие яичек и сперматогенез [105, 106]. В клиническом исследовании [107] отмечено, что уровни сывороточного 1,25-дигидроксивитамина D₃ при олигоспермии ($p < 0,05$), астеноспермии ($p < 0,01$), олигоастеноспермии ($p < 0,05$) и азооспермии ($p < 0,01$) значительно ниже, чем у фертильных мужчин. У бесплодных пациентов уровень 1,25-дигидроксивитамина D₃ в сыворотке крови положительно коррелировал с прогрессирующей подвижностью и общим количеством сперматозоидов. У фертильных мужчин отмечена положительная корреляция между сывороточным пролактином и 1,25-дигидроксивитамином D₃. В другом исследовании также отмечена положительная корреляция подвижности сперматозоидов с уровнем витамина D [108]. В перекрестном ассоциативном исследовании качества спермы и уровня витамина D в сыворотке у 300 мужчин из общей популяции отмечено, что холекальциферол влияет на внутриклеточную концентрацию кальция и акросомную реакцию у зрелых сперматозоидов, а его уровни в сыворотке также положительно связаны с подвижностью сперматозоидов [109].

В рандомизированном клиническом исследовании [110], проведенном датскими учеными, в котором обследованы 1427 бесплодных мужчин, отмечено положительное влияние добавок витамина D на уровень рождаемости и уровень сывороточного ингибина В у мужчин с олигозооспермией и дефицитом витамина D.

В систематическом обзоре [111], посвященном роли холекальциферола в репродукции человека, отмечается, что большинство экспертов сходятся во мнении, что добавление витамина D является необходимым, особенно у женщин, страдающих ожирением, инсулинорезистентностью или небольшим резервом яичников, а также у мужчин с олиго- и астенозооспермией, если его концентрация в сыворотке крови ниже 50 нмоль/л (при нормальном диапазоне до 125 нмоль/л).

Аминокислоты

Аргинин – одна из 20 самых известных незаменимых аминокислот, а L-форма – один из ее изомеров. Именно он входит в состав различных белков и пептидов.

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что L-аргинин улучшает процесс образования сперматозоидов и их качество [112–114], способствует нормализации эрекции [115, 116].

В экспериментальном исследовании продемонстрировано, что введение L-аргинина и L-карнитина ослабляет цитотоксические эффекты противоопухолевого препарата бусульфана, улучшая параметры спермы и снижая последствия оксидативного стресса [117]. Недавние исследования [118] позволяют предполагать возможное влияние L-аргинина на медиаторы воспаления, такие как C-реактивный белок, фактор некроза опухоли α и интерлейкин-6.

Таким образом, применение нутрицевтиков или БАД благодаря активным компонентам их состава представляет собой оправданный терапевтический подход к улучшению параметров спермы и мужской фертильности. Тот факт, что эффективность многих компонентов в качестве монотерапии подтверждена не во всех работах, может указывать на то, что их эффекты оказались недостаточно сильными, для того чтобы быть выявленными в рамках этих исследований [119]. В приведенных выше исследованиях, в которых изучался эффект различных компонентов нутрицевтиков в комплексной терапии мужского бесплодия, отмечается, что наиболее эффективными являются схемы и методы лечения, в которых используются комбинации различных компонентов.

Выбор нутрицевтика

Анализ состава БАД для повышения мужской фертильности, присутствующих на европейском фармацевтическом рынке, показал, что их наиболее распространенным компонентом являлся цинк (присутствовал более чем в 70% продуктов), затем следовали селен, L-аргинин, убихинон (коэнзим Q₁₀) и фолиевая кислота [120]. Изучение состава 10 БАД, которые способствуют повышению мужской фертильности и пользуются наибольшим спросом у российских потребителей, показало, что ни одна из исследуемых добавок не содержит витамин D, дефицит которого негативно сказывается на зачатии [121].

Все перечисленные активные компоненты нутрицевтиков, позитивно влияющие на мужскую фертильность, в том числе и витамин D₃, входят в состав БАД Вирфертил®, произведенной компанией Pharmacy Laboratories (Польша) и представленной на российском фармацевтическом рынке российской компанией ООО «Сэлвим».

Благодаря оригинальному сбалансированному составу Вирфертил® оказывает защитное, антиоксидантное действие на всех этапах созревания сперматозоидов и их жизнедеятельности, тем самым повышая их целостность и жизнеспособность, что позволяет устранить один из ведущих факторов мужского бесплодия. Дополнительно необходимо отметить, что Вирфертил® благодаря высокому содержанию витаминов D₃ и B₁₂ эффективно влияет на выработку тестостерона, что увеличивает вероятность зачатия.

Принимать Вирфертил® целесообразно при планировании зачатия и в комплексной терапии мужского бесплодия.

Взрослым мужчинам – по 1 таблетке в сутки независимо от приема пищи. Продолжительность приема – 1 мес. При необходимости прием можно повторить. Поскольку время созревания сперматозоидов составляет 72 дня (2,5 мес), то компоненты, которые положительно влияют на сперматогенез, должны поступать в организм в течение всего периода. Оптимально начинать курс лечения Вирфертилом за 3 мес до предполагаемого зачатия, продолжать – до наступления беременности.

Наличие в арсенале уролога и других специалистов, которые участвуют в решении проблемы мужского бесплодия – гинеколога и терапевта (врача общей практики), современного нутрицевтика Вирфертил®, включающего активные компоненты с хорошей доказательной базой эффективности и благоприятной переносимостью, позволит оказать более качественную медицинскую помощь пациентам с идиопатическим мужским бесплодием.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/0521774748/en/>
- Examination and processing of human semen. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2010. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-2140-9_3
- Клинические рекомендации. Мужское бесплодие. 2019. Российское общество урологов. <https://www.oourou.ru/ru/page/rcr.html> [Clinical recommendations. Male infertility. 2019. Russian Society of Urology. <https://www.oourou.ru/ru/page/rcr.html> (in Russian).]
- Wong WY, Thomas CMG, Merkus JM et al. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril* 2000; 73: 435–42. DOI: 10.1016/S0015-0282(99)00551-8
- Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H et al. European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: The 2012 Update. *Eur Urol* 2012; 62 (2): 324–32. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.048
- Kopera IA, Bilinska B, Cheng CY, Mruk DD. Sertoli-germ cell junctions in the testis: a review of recent data. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010; 365 (1546): 1593–605. DOI: 10.1098/rstb.2009.0251
- Lie PP, Mruk DD, Lee WM et al. Cytoskeletal dynamics and spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010; 365: 1581–92. DOI: 10.1098/rstb.2009.0261
- Mital P, Hinton BT, Dufour JM. The blood-testis and blood-epididymis barriers are more than just their tight junctions. *Biol Reprod* 2011; 5: 851–8. DOI: 10.1095/biolreprod.110.087452
- Корнеев И.А. Терапия мужского бесплодия: анализ исследований. *Мед. совет.* 2019; 13: 99–104. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-13-99-104 [Korneev I.A. Male infertility treatments: clinical overview. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019; 13: 99–104. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-13-99-104 (in Russian).]
- Черных В.Б., Соловова О.А. Мужское бесплодие: взгляд генетика на актуальную проблему. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (7): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190517 [Chernykh V.B., Solovova O.A. Male infertility: genetic focus on actual problem. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (7): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190517 (in Russian).]
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; 305: 609–13. DOI: 10.1136/bmj.305.6854.609
- World Health Organization. Laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. 2010. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44261>
- Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010; 16 (3): 231–45. DOI: 10.1093/humupd/dmp048
- Cao XW, Lin K, Li CY, Yuan CW. A review of WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen (5th edition). *Zhonghua Nan Ke Xue* 2011; 17 (12): 1059–63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22235670/>
- Трухан Д.И., Макушин Д.Г. Роль и место антиоксидантов в комплексной терапии мужского бесплодия. *Consilium Medicum.* 2015; 17 (7): 37–43. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24394758> [Trukhan D.I., Makushin D.G. Role and position of antioxidants in complex therapy of male infertility. *Consilium Medicum.* 2015; 17 (7): 37–43. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24394758> (in Russian).]
- Male infertility. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Male+infertility>
- Krausz C, Escamilla AR, Chianese C. Genetics of male infertility: from research to clinic. *Reproduction* 2015; 150 (5): 159–74. DOI: 10.1530/REP-15-0261

18. Гамидов С., Авакян А. Идиопатическое бесплодие у мужчин: эпидемиология, этиология, патогенез, лечение. *Врач*. 2013; 7: 2–4. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20205882> [Gamidov S., Avakyan A. Idiopathic male infertility: epidemiology, etiology, pathogenesis, treatment. *Vrach*. 2013; 7: 2–4. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20205882> (in Russian).]
19. Ósarpay G, Ósarpay K. Stress and Fertility. *Orv Hetil* 2015; 156 (35): 1430–4. DOI: 10.1556/650.2015.30250
20. De Celis R, Pedron-Nuevo N, Feria-Velasco A. Toxicology of male reproduction in animals and humans. *Arch Androl* 1996; 37: 201–18. DOI: 10.3109/01485019608988523
21. Hauser R. The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. *Semin Reprod Med* 2006; 24 (3): 156–67. DOI: 10.1055/s-2006-944422
22. Зачепило А.В., Артифсков С.Б. Особенности этиологии и патогенеза нарушений функции мужской репродуктивной системы, обусловленных экологическими факторами. *Проблемы репродукции*. 2007; 4: 76–80. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13417751> [Zachepilo A.V., Artifskov S.B. Osobennosti etiologii i patogenez narushenij funkcii muzhskogo reproduktivnoy sistemy, obuslovlennyy ekologicheskimi faktorami. *Problemy reprodukcii*. 2007; 4: 76–80. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13417751> (in Russian).]
23. Агаджанян Н.А., Потемина Т.Е., Рыжаков Д.И. Нарушение мужской фертильности в условиях техногенного напряжения. *Вестн. восстановительной медицины*. 2007; 3: 87–90. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9563649> [Agadzhanyan N.A., Potemina T.E., Ryzhakov D.I. Narushenie muzhskoy fertill'nosti v usloviyakh tekhnogenogo napryazheniya. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2007; 3: 87–90. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9563649> (in Russian).]
24. Meeker JD, Rossano MG, Protas B et al. Cadmium, Lead, and Other Metals in Relation to Semen Quality: Human Evidence for Molybdenum as a Male Reproductive Toxicant. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1473–9. DOI: 10.1289/ehp.11490
25. Calogero AE, La Vignera S, Condorelli RA et al. Environmental car exhaust pollution damages human sperm chromatin and DNA. *J Endocrinol Invest* 2011; 34 (6): 139–43. DOI: 10.1007/BF03346722
26. Oldereid NB, Thomassen Y, Purvis K. Seminal plasma lead, cadmium and zinc in relation to tobacco consumption. *Int J Androl* 1994; 17: 24–8. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1994.tb01204.x
27. Lingappa HA, Govindashetty AM, Puttaveerachary AK et al. Evaluation of Effect of Cigarette Smoking on Vital Seminal Parameters which Influence Fertility. *J Clin Diagn Res* 2015; 9 (7): 13–5. DOI: 10.7860/JCDR/2015/13295.6227
28. Тюзиков И.А. Метаболический синдром и мужское бесплодие (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия*. 2013; 2: 5–10. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21014760> [Tuzikov I.A. Metabolic syndrome and male infertility (review) *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2013; 2: 5–10. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21014760> (in Russian).]
29. Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2015; 31 (5): 593–604. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.07.012
30. Трухан Д.И., Викторова И.А. Нейрология. Эндокринология. Гематология. СПб.: СпецЛит, 2017. https://fictionbook.ru/author/d_i_truhan/nefrologiya_yendokrinologiya_gematologiya/ [Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Nefrologiya. Jendokrinologiya. Gematologiya*. Saint Petersburg: SpecLit, 2017. https://fictionbook.ru/author/d_i_truhan/nefrologiya_yendokrinologiya_gematologiya/ (in Russian).]
31. Agarwal A, Prabakaran SA, Said TM. Prevention of oxidative stress injury to sperm. *J Androl* 2005; 26 (6): 654–60. DOI: 10.2164/jandrol.05016
32. Brody S.A. Мужское бесплодие и окислительный стресс: роль диеты, образа жизни и пищевых добавок. *Андрология и генитальная хирургия*. 2014; 3: 33–41. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22010097> [Brody S.A. Male factor infertility and oxidative stress: role of diet, lifestyle and nutritional supplements *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2014; 3: 33–41. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22010097> (in Russian).]
33. Sanocka D, Kurpisz M. Reactive oxygen species and sperm cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 12. DOI: 10.1186/1477-7827-2-12
34. Cavallini G. Male idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Asian J Androl* 2006; 8: 143–57. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2006.00123.x
35. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В. и др. Оксидативный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия. *Урология*. 2009; 2: 51–6. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12869861> [Bozhedomov V.A., Gromenko D.S., Ushakova I.V. et al. Oxidative stress of spermatozoa in pathogenesis of male infertility. *Urology*. 2009; 2: 51–6. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12869861> (in Russian).]
36. Aitken RJ, De Iulius GN, McLachlan RI. Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line. *Int J Androl* 2009; 32: 46–56. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00943.x
37. Божедомов В.А., Николаева М.А., Ушакова И.В. и др. Роль процессов свободно-радикального окисления в патогенезе мужского иммунного бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия*. 2010; 4: 62–6. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15488663> [Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Ushakova I.V. et al. Role of free-radical oxidation process in male immune infertility pathogenesis. *Rol' processov svobodno-radikal'nogo okisleniya v patogenezе*
38. Ménez Y, Entezami F, Lichtblau I et al. Oxidative stress and fertility: false evidence and bad recipes. *Gynecol Obstet Fertil* 2012; 40 (12): 787–96. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2012.09.032
39. Kumar R, Gautam G, Gupta MP. Drug Therapy for Idiopathic Male Infertility: Rationale Versus Evidence. *J Urol* 2006; 176: 1307–12. DOI: 10.1016/j.juro.2006.06.006
40. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub3
41. Eisenberg ML, Lipschultz LI. Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology. *Indian J Urol* 2011; 1: 58–64. DOI: 10.4103/0970-1591.78428
42. Sarkar O, Bahrainwala J, Chandrasekaran S et al. Impact of inflammation on male fertility. *Front Biosci (Elite ed.)* 2011; 3: 89–95. DOI: 10.2741/e223
43. Жуков О.Б., Евдокимов В.В., Жуков А.А. и др. Профессиональное медицинское сопровождение супружеской пары при бесплодии: современный подход. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (7): 38–43. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20267649> [Zhukov O.B., Evdokimov V.V., Zhukov A.A. et al. Professional'noe meditsinskoe soprovozhdenie supruzheskoy pary pri besplodii: sovremennyy podkhod. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (7): 38–43. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20267649> (in Russian).]
44. Abad C, Amengual MJ, Gosálvez J et al. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA. *Andrologia* 2013; 45 (3): 211–6. DOI: 10.1111/and.12003
45. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И. Подготовка мужчины к зачатию. *Урология*. 2015; 3: 97–104. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23766606> [Efremov E.A., Kasatonova E.V., Mel'nik Ja.I. Male preconception care. *Urologiya*. 2015; 3: 97–104. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23766606> (in Russian).]
46. Marnett LJ, Riggins JN, West JD. Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein. *Clin Invest* 2003; 111 (5): 583–93. DOI: 10.1172/JCI18022
47. Трухан Д.И. Путешествие в лабиринте БАД. *Московские аптеки*. 2006; 9 (153). <https://www.mosapteki.ru/modules/articles/article.php?id=447> [Trukhan D.I. Puteshestvie v labirinte BAD. *Moskovskie apteki*. 2006; 9 (153). <https://www.mosapteki.ru/modules/articles/article.php?id=447> (in Russian).]
48. Abbasi AA, Prasad AS, Rabbani P, DuMouchelle E. Experimental zinc deficiency in man. Effect on testicular function. *J Lab Clin Med* 1980; 96: 544–50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6772723/>
49. Netter A, Hartoma R, Nahoul K. Effect of zinc administration on plasma testosterone, dihydrotestosterone, and sperm count. *Arch Androl* 1981; 7: 69–73. DOI: 10.3109/01485018109009378
50. Kruczynski D, Passia D, Haider SG, Glassmeyer M. Zinc transport through residual bodies in the rat testis; a histochemical study. *Andrologia* 1985; 17: 98–103. DOI: 10.1111/j.1439-0272.1985.tb00967.x
51. Miura T, Yamauchi K, Takahashi H, Nagahama Y. Hormonal induction of all stages of spermatogenesis in vitro in the male Japanese Eel (*Anguilla japonica*). *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5774–8. DOI: 10.1073/pnas.88.13.5774
52. Favier AE. The role of zinc in reproduction. *Hormonal mechanisms. Biol Trace Elem Res* 1992; 32: 363–82. DOI: 10.1007/BF02784623
53. Prasad AS. Zinc: an overview. *Nutrition* 1995; 11: 93–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7749260/>
54. Merker HJ, Günther T. Testis damage induced by zinc deficiency in rat. *J Trace Element* 1997; 11: 19–22. DOI: 10.1016/S0946-672X(97)80004-1
55. Prasad AS. Zinc deficiency. *British Med J* 2008; 326: 409–10. DOI: 10.1136/bmj.326.7386.409
56. Jalali GR, Roozbeh J et al. Impact of oral zinc therapy on the level of sex hormones in male patients on hemodialysis. *Ren Fail* 2010; 32 (4): 417–9. DOI: 10.3109/08860221003706958
57. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Кешисhev Н.Г. и др. Роль селена и цинка при нарушениях фертильности у мужчин. *Урология*. 2009; 6: 59–62. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13216440> [Sivkov A.V., Oshchepkov V.N., Keshishev N.G. et al. Rol' selena i cinka pri narusheniyah fertill'nosti u muzhchin. *Urologiya*. 2009; 6: 59–62. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13216440> (in Russian).]
58. Неймарк А.И., Клепикова И.И. Применение препарата Селцинк плюс у мужчин с нарушением фертильности. *Андрология и генитальная хирургия*. 2013; 4: 77–80. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21149905> [Neymark A.I., Klepikova I.I. Use of the drug selzinc plus in men with impaired fertility. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2013; 4: 77–80. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21149905> (in Russian).]
59. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Евдокимов В.В. и др. Эффективность и безопасность препарата Селцинк плюс у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом и нарушениями фертильности. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (7): 5–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20226024> [Sivkov A.V., Oshchepkov V.N., Evdokimov V.V. et al. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Seltzinc plus u patsientov s khronicheskim neinfektsionnym prostatitom i narusheniyami fertill'nosti. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (7): 5–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20226024> (in Russian).]
60. Bunk MJ, Dnistrian AM, Schwartz MK, Rivlin RS. Dietary Zn deficiency decreases plasma concentrations of vitamin E. *Proc Soc Exp Biol Med* 1989; 190: 379–84. DOI: 10.3181/00379727-190-42876
61. Bieri JG. Effect of excessive vitamins C and E on vitamin A status. *Am J Clin Nutr* 1973; 26 (4): 382–3. DOI: 10.1093/ajcn/26.4.382

62. Zu K, Ip C. Synergy between selenium and vitamin E in apoptosis induction is associated with activation of distinctive initiator caspases in human prostate cancer cells. *Cancer Res* 2003; 63 (20): 6988–95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14583501/>
63. Scott R, MacPherson A, Yates RW et al. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Br J Urol* 1998; 82: 76–80. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1998.00683.x
64. Vezina D, Mauffette F, Roberts KD, Bleau G. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men. Effects on semen parameters and micronutrient levels and distribution. *Biol Trace Elem Res* 1996; 53: 65–83. DOI: 10.1007/BF02784546
65. 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. *Arch Androl* 2003; 49 (2): 83–94. DOI: 10.1080/01485010390129269
66. Eroglu M, Sahin S, Durukan B. Blood serum and seminal plasma selenium, total antioxidant capacity and coenzyme Q10 levels in relation to semen parameters in men with idiopathic infertility. *Biol Trace Elem Res* 2014; 159 (1–3): 46–51. DOI: 10.1007/s12011-014-9978-7
67. Patrick L. Selenium biochemistry and cancer: review of the literature. *Altern Med Rev* 2004; 9: 239–58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15387717/>
68. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчицын В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630
[Grinevich V. B., Gubonina I. V., Doshchitsyn V. L. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-88002020-2630 (in Russian).]
69. Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK et al. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88 (24): 11003–6. DOI: 10.1073/pnas.88.24.11003
70. Dawson EB, Harris WA, Teter MC, Powell LC. Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers. *Fertil Steril* 1992; 58: 1034–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1426355/>
71. Harris WA, Harden TE, Dawson EB. Apparent effect of ascorbic acid medication on semen metal levels. *Fertil Steril* 1979; 32 (4): 455–9. DOI: 10.1016/s0015-0282 (16)44304-9
72. Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR et al. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Hum Reprod* 2005; 20 (4): 1006–12. DOI: 10.1093/humrep/deh725
73. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK et al. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated with male infertility. *Fertil Steril* 1995; 64: 825–31. DOI: 10.1016/s0015-0282 (16)57861-3
74. Zu K, Ip C. Synergy between selenium and vitamin E in apoptosis induction is associated with activation of distinctive initiator caspases in human prostate cancer cells. *Cancer Res* 2003; 63 (20): 6988–95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14583501/>
75. Momeni HR, Eskandari N. Effect of vitamin E on sperm parameters and DNA integrity in sodium arsenite-treated rats. *Iran J Reprod Med* 2012; 10 (3): 249–56. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25243001/>
76. Ключников С.О. Коэнзим Q10. Перспективы клинического применения. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014; 16 (3): 84–8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22514383>
[Kluchnikov S.O. Koenzim Q10. Perspektivy klinicheskogo primeneniia. Pediatrics. Consilium Medicum. 2014; 16 (3): 84–8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22514383> (in Russian).]
77. Wang Y, Hekimi S. The Complexity of Making Ubiquinone. *Trends Endocrinol Metab*. 2019; 30 (12): 929–43. DOI: 10.1016/j.tem.2019.08.009
78. Beyer RE. The analysis of the role of coenzyme Q in free radical generation and as an antioxidant. *Bioche Cell Biol* 1998; 70: 390–403. DOI: 10.1139/o92-061
79. Mancini A, De Marinis L, Littarru GP, Balercia G. An update of Coenzyme Q10 implications in male infertility: biochemical and therapeutic aspects. *Biofactors* 2005; 25: 165–74. DOI: 10.1002/biof.5520250119
80. Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol* 2007; 37: 31–7. DOI: 10.1007/s12033-007-0052-y
81. Mancini A, Milardi D, Conte G. Seminal antioxidants in humans: preoperative and postoperative evaluation of coenzyme Q10 in varicocele patients. *Horm Metab Res* 2005; 37 (7): 428–32. DOI: 10.1055/s-2005-870232
82. Cervellione RM, Cervato G, Zampieri N. Effect of varicolectomy on the plasma oxidative stress parameters. *J Pediatr Surg* 2006; 41 (2): 403–6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.11.018
83. Balercia G, Mancini A, Paggi F et al. Coenzyme Q10 and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 626–32. DOI: 10.1007/BF03346521
84. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind., placebo controlled., randomized study. *J Urol* 2012; 188 (2): 526–31. DOI: 10.1016/j.juro.2012.03.131
85. Галимова Э.Ф. Механизмы протективного действия коэнзима Q10 при мужском бесплодии. Дальневосточный мед. журн. 2013; 3: 40–2. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20376359>
[Galimova E.F. Mechanisms of the protective action of coenzyme q10 in male infertility. Dal'nevostochny med. zhurn. 2013; 3: 40–2. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20376359> (in Russian).]
86. Banihani SA. A Systematic Review Evaluating the Effect of Vitamin B6 on Semen Quality. *Urol J* 2017; 1–5. DOI: 10.22037/uj.v0i0.3808
87. Ebisch IM, Thomas CM, Peters WH et al. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007; 13 (2): 163–74. DOI: 10.1093/humupd/dml054
88. Трухан Д.И. Роль и место L-карнитина в цитопroteкции и коррекции метаболических процессов у пациентов с метаболическим синдромом. Мед. совет. 2017; (12): 182–7. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-182-187>
[Trukhan D.I. Role and location of L-carnitine in cytoprotection and correction of metabolic processes in patients with metabolic syndrome. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2017; (12): 182–7. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-182-187> (in Russian).]
89. Павлов В.Н., Галимова Э.Ф., Катаев В.А. и др. Сравнительный анализ антиоксидантных эффектов коэнзима Q и L-карнитина у мужчин с идиопатической патоспермией. Мед. вестн. Башкортостана. 2013; 6: 161–3. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20523092>
[Pavlov V.N., Galimova E.F., Kataev V.A. et al. The comparative analysis of coenzyme q and l-carnitine antioxidant effects in men with idiopathic pathospermia. Med. vestn. Bashkortostana. 2013; 6: 161–3. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20523092> (in Russian).]
90. Lenzi A, Lombardo F, Gandini L, Dondero F. Metabolism and action of L-carnitine: its possible role in sperm tail function. *Arch Ital Urol Nefrol Androl* 1992; 64: 187–96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1509274/>
91. Costa M, Canale D, Filicori M et al. L-carnitine in idiopathic astheno-zoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. *Andrologia* 1994; 26: 155–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8085668/>
92. Lenzi A, Sgro P, Salacone P et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2004; 81: 1574–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.034
93. Abd-Allah AR, Helal GK, Al-Yahya AA. Pro-inflammatory and oxidative stress pathways which compromise sperm motility and survival may be altered by L-carnitine. *Oxid Med Cell Longev* 2009; 2: 73–81. DOI: 10.4161/oxim.2.2.8177
94. Виноградов И.В., Блохин А.В., Афанасьева Л.М. Опыт применения L-карнитина в лечении секреторного бесплодия у мужчин (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия. 2009; 2: 19–22. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12838097>
[Vinogradov I.V., Blokhin A.V., Afanaseva L.M. et al. Usage of L-carnitine in the treatment of the male infertility (a review). Andrologiya i genital'naya hirurgiya. 2009; 2: 19–22. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12838097> (in Russian).]
95. Фесенко В.Н., Михайличенко В.В., Новиков А.И., Фесенко С.В. Оценка влияния L-карнитина тартрата на репродуктивную мужчин фертильного возраста. Проблемы репродукции. 2011; 6: 63–5. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18948758>
[Fesenko V.N., Mikhailichenko V.V., Novikov A.I., Fesenko S.V. The influence of L-carnitine tartrate of male reproductive function in fertile age. Problemy reproduktsii. 2011; 6: 63–5. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18948758> (in Russian).]
96. Галимов Ш.Н., Громченко Д.С., Галимова Э.Ф. и др. Влияние L-карнитина на показатели эякулята у мужчин у бесплодных пар. Урология. 2012; 1: 47–51. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17706085>
[Galimov Sh.N., Gromchenko D.S., Galimova E.F. et al. Effects of L-carnitine on ejaculate parameters in males from infertile couples. Urologiya. 2012; 1: 47–51. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17706085> (in Russian).]
97. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Оптимизация клинического применения комплекса L-карнитина и ацетил-L-карнитина в современной фармакотерапии идиопатического мужского бесплодия. Эффективная фармакотерапия. 2013; 1: 44–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22267188>
[Tuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Grekov E.A. Optimizatsiya klinicheskogo primeneniya kompleksa L-karnitina i acetil-L-karnitina v sovremennoy farmakoterapii idiopticheskogo muzhskogo besplodiya. Effektivnaya farmakoterapiya. 2013; 1: 44–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22267188> (in Russian).]
98. Иванов Н.В., Ворохобина Н.В. Изучение влияния ацетил-L-карнитина на основные параметры эякулята у мужчин с идиопатической астенозооспермией. Проблемы репродукции. 2014; 1: 74–6. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21369825>
[Ivanov N.V., Vorobobina N.V. Izuchenie vliyaniya acetil-L-karnitina na osnovnyye parametry eyakulyata u muzhchin s idiopticheskoy astenozoospermiej. Problemy reproduktsii. 2014; 1: 74–6. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21369825> (in Russian).]
99. Banihani SA. Vitamin B (12) and Semen Quality. *Biomolecules*. 2017; 7 (2): 42. DOI: 10.3390/biom7020042
100. Qi YN, Ma J, Han RY et al. Correlation of the levels of seminal plasma homocysteine, folate and cobalamin with semen parameters in obese men. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2018; 24 (10): 883–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212442/>
101. Шварц Г.Я. Типы дефицита витамина D и их фармакологическая коррекция. Лекарственные средства. 2011; 2 (3): 33–42. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21104467>
[Shvarts G.Ya. Types of Vitamin D Deficiency and Their Pharmacological Correction. Lekarstvennye sredstva. 2011; 2 (3): 33–42. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21104467> (in Russian).]

102. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; 103 (4): 1033–44. DOI: 10.3945/ajcn.115.120873
103. Громова О.А. Витамин D и его синергисты. Лекция. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2015; 1: 14–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23414484>
[Gromova O.A. Vitamin D and its synergists. Lecture. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2015; 1: 14–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23414484> (in Russian).]
104. Трухан Д.И. Остеопороз. Клинико-диагностические подходы на амбулаторно-поликлиническом этапе. *Справочник поликлинического врача*. 2016; 2: 14–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26183328>
[Trukhan D.I. Osteoporosis. Clinical and diagnostic approaches at the outpatient stage. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2016; 02: 14-7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26183328> (in Russian).]
105. Fu L, Chen YH, Xu S et al. Vitamin D deficiency impairs testicular development and spermatogenesis in mice. *Reprod Toxicol* 2017; 73: 241–9. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.06.047
106. Jeremy M, Gurusubramanian G, Roy VK. Vitamin D3 mediated regulation of steroidogenesis mitigates testicular activity in an aged rat model. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019; 190: 64–75. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.016
107. Zhu CL, Xu QF, Li SX et al. Investigation of serum vitamin D levels in Chinese infertile men. *Andrologia* 2016; 48 (10): 1261–6. DOI: 10.1111/and.12570
108. Abbashormozi S, Kouhkan A, Alizadeh AR et al. Association of vitamin D status with semen quality and reproductive hormones in Iranian subfertile men. *Andrology* 2017; 5 (1): 113–8. DOI: 10.1111/andr.12280
109. Jensen BM, Bjerrum PJ, Jessen TE et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2011; 26 (6): 1307–17. DOI: 10.1093/humrep/der059
110. Jensen BM, Lawaetz JG, Petersen JH et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Semen Quality, Reproductive Hormones, and Live Birth Rate: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (3): 870–81. DOI: 10.1210/jc.2017-01656
111. Dabrowski FA, Grzechocinska B, Wielgos M. The role of vitamin D in reproductive health – a Trojan Horse or the Golden Fleece? *Nutrients* 2015; 7 (6): 4139–53. DOI: 10.3390/nu7064139
112. Scibona M, Meschini P, Capparelli S et al. L-arginine and male infertility. *Minerva Urol Nefrol* 1994; 46 (4): 251–3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7701414/>
113. Ma P, Zhang Z, Zhou X et al. Characterizing semen abnormality male infertility using non-targeted blood plasma metabolomics. *PLoS One* 2019; 14 (7): e0219179. DOI: 10.1371/journal.pone.0219179
114. Kaya OS, Kandemir FM, Gur S et al. Evaluation of the role of L-arginine on spermatological parameters, seminal plasma nitric oxide levels and arginase enzyme activities in rams. *Andrologia* 2020; 52 (1): e13439. DOI: 10.1111/and.13439
115. Melik Z, Zaletel P, Virtic T, Cankar K. L-arginine as dietary supplement for improving microvascular function. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017; 65 (3): 205–17. DOI: 10.3233/CH-16159
116. El Taieb M, Hegazy E, Ibrahim A. Daily Oral L-Arginine Plus Tadalafil in Diabetic Patients with Erectile Dysfunction: A Double-Blinded, Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Sex Med* 2019; 16 (9): 1390–7. DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.06.009
117. Abd-Elrazek AM, Ahmed-Farid OAH. Protective effect of L-carnitine and L-arginine against busulfan-induced oligospermia in adult rat. *Andrologia* 2018; 50 (1). DOI: 10.1111/and.12806
118. Mirhafez SR, Harii M. L-arginine effect on inflammatory mediators: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Vitam Nutr Res* 2019. DOI: 10.1024/0300-9831/a000619
119. Smits MR, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A et al. Antioxidants for Male Subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3 (3): CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4
120. Garolla A, Petre GC, Francini-Pesenti F et al. Dietary Supplements for Male Infertility: A Critical Evaluation of Their Composition. *Nutrients* 2020; 12 (5): 1472. DOI: 10.3390/nu12051472
121. Филиппова О.В. Антиоксиданты как способ повышения мужской фертильности. Эффективная фармакотерапия. 2020; 3: 26–32. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-3-26-32
[Filipova O.V. Antioxidants as a way to increase male fertility Effective pharmacotherapy. 2020; 3: 26–32. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-3-26-32 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Макушин Дмитрий Геннадьевич – канд. мед. наук, зав. урологическим отд-нием ФГБУЗ ЗСМЦ, ассистент каф. факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmg1@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6401-0687

Белкина Лариса Владиславовна – канд. мед. наук, преподаватель акушерства и гинекологии БУ ДПО ОО ЦПК РЗ. E-mail: belkinalv2807@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8961-6631

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии, доц. ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Dmitry G. Makushin – Cand. Sci. (Med.), West Siberian Medical Center, Omsk State Medical University. E-mail: dmg1@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6401-0687

Larissa V. Belkina – Cand. Sci. (Med.), Omsk Regional Center for the Advanced Training of Health Care Workers. E-mail: belkinalv2807@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8961-6631

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020