

Терапия мужского бесплодия: анализ исследований

И.А. Корнеев ✉, ORCID: 0000-00001-7347-1901, e-mail: iakorneyev@yandex.ru

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Резюме

В статье проведен обзор исследований антиоксидантных свойств входящих в состав АндроДоза компонентов, а также результаты применения биокомплекса АндроДоз, на фоне которого у бесплодных мужчин наблюдалось увеличение концентрации, подвижности и доли нормальных форм сперматозоидов в эякуляте, снижение фрагментации ДНК сперматозоидов и повышение частоты наступления беременности при применении вспомогательных репродуктивных технологий, а также наступление зачатия естественным путем. Отсутствие нежелательных явлений и побочных эффектов применения АндроДоза позволяло рекомендовать его широкому кругу пациентов с патозооспермией и идиопатическим бесплодием.

Ключевые слова: мужское бесплодие, идиопатическое бесплодие, патозооспермия, антиоксидантная терапия, АндроДоз

Для цитирования: Корнеев И.А. Терапия мужского бесплодия: анализ исследований. *Медицинский совет*. 2019;(13):99-104. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-99-104.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Male infertility treatments: clinical overview

Igor' A. Korneev ✉, ORCID: 0000-00001-7347-1901, e-mail: iakorneyev@yandex.ru

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

Abstract

The article provides an overview of studies of antioxidant properties of the components contained in AndroDoz, as well as the results of using AndroDoz biocomplex, due to which infertile men showed an increase in concentration, motility and percentage of sperm with a normal form in the ejaculate, a decrease in sperm DNA fragmentation and an increase in pregnancy rates after using assisted reproductive technologies, as well as getting pregnant naturally. Due to absence of adverse events and side effects, AndroDoz can be recommended to a wide range of patients with pathozoospermia and idiopathic infertility.

Keywords: male infertility, idiopathic infertility, pathozoospermia, antioxidant therapy, AndroDoz

For citation: Korneev I.A. Male infertility treatments: clinical overview. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):99-104. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-99-104.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бесплодие – это актуальная и социально значимая проблема, с которой сталкиваются около 15% супружеских пар [1]. По данным ВОЗ, в начале нынешнего столетия аномальные показатели эякулята обнаруживали примерно у половины мужчин, состоящих в бесплодном браке [2]. Наблюдения последних лет позволили обнаружить устойчивую тенденцию к постепенному снижению числа сперматозоидов у мужчин в развитых странах за период с 1973 по 2011 г. [3]. Несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики, причины снижения мужской фертильности во многих случаях остаются нераспознанными и в 40–60% случаев мужское бесплодие относят к категории идиопатического [4, 5].

Согласно современным представлениям снижение репродуктивной функции многих мужчин с идиопатическим бесплодием может быть обусловлено патологическим влиянием на сперматозоиды активных форм кислорода (АФК). В нормальных условиях АФК непрерывно образуются в процессе клеточного метаболизма, их

наличие в пределах физиологических значений поддерживает гиперактивацию, акросомную реакцию и капацитацию сперматозоидов и необходимо для успешного зачатия¹. При этом в нормальных условиях избыток АФК может быть инактивирован с помощью антиоксидантной системы, однако их продукция, превышающая защитные возможности клетки, может привести к оксидативному (окислительному) стрессу – серьезным повреждениям липидов, белков, клеточных мембран и молекул ДНК сперматозоидов. Это вызывает нарушение их подвижности и взаимодействия с яйцеклеткой, а также может привести к ошибкам объединения генетического материала хромосом отца и матери, неправильному развитию эмбриона и замиранию беременности на ранних сроках [6].

В настоящее время выявлены разнообразные факторы образа жизни, окружающей среды и состояния организма, способствующие активации молекулярно-клеточ-

¹ Saleh R.A., Agarwal A., 2002.

ных механизмов окислительного стресса и развитию бесплодия у мужчин: курение, злоупотребление алкоголем, контакты с гербицидами, фунгицидами, продуктами перегонки нефти, радиоактивное излучение, варикоцеле, ожирение, диабет, стресс, воспалительные заболевания половых органов, повышение температуры и др. [7, 8]. В то же время удалось доказать, что существуют антиоксиданты – витамины, минералы, аминокислоты и другие органические соединения, которые за счет усиления обменных процессов, активации ядерно-цитоплазматического транспорта, снижения активности воспаления и ослабления аутоиммунных реакций могут снизить окислительный стресс, а прием содержащих их препаратов бесплодными мужчинами приводит к улучшению параметров спермы, восстановлению ее функции и повышению частоты наступления беременности, в т. ч. и при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [9]. Несмотря на большое число публикаций, посвященных изучению влияния антиоксидантов на фертильность мужчин, накоплено недостаточно данных для того, чтобы дать основанные на высокой достоверности доказательства убедительные рекомендации в отношении дозировки, кратности и длительности приема каждого из них [10, 11]. Так как для использования в клинической практике доступен большой выбор препаратов, содержащих несколько антиоксидантов в разных дозировках, об их преимуществах можно судить лишь на основании результатов проведенных клинических исследований.

АндроДоз содержит L-аргинин, L-карнитин, L-карнозин, коэнзим Q10, глицерризиновую кислоту, цинк, витамин E, витамин A и селен в дозах, которые при рекомендованном режиме приема по 4 капсулы в день могут обеспечить 12–80% от уровня суточного потребления [12]. Положительное влияние входящих в комплекс АндроДоз веществ на мужскую фертильность подтверждено многими специалистами. Так, согласно результатам плацебо-контролируемых исследований прием L-карнитина способствовал увеличению концентрации и подвижности сперматозоидов у мужчин [13, 14]. Цинк и селен играют важную роль в регуляции гормонпродуцирующей функции яичка и поддержании адекватного уровня тестостерона, а также в стабилизации хроматина, обеспечении потребления кислорода сперматозоидами и капацитации². О протективном эффекте цинка, препятствующем снижению подвижности сперматозоидов и развитию фрагментации ДНК сперматозоидов, писали R. Talevi и соавт., при этом отмечая, что он наблюдается преимущественно у мужчин с олигозооспермией [15]. Плацебо-контролируемые исследования применения 200–300 мг убихинона (коэнзима Q10) в день показали достоверное увеличение концентрации, подвижности и доли имеющих нормальное строение сперматозоидов после 3–6-месячного курса терапии [16–19]. Снижение на фоне приема витамина E концентрации в сперме малонового диальдегида – продукта, образующегося под действием АФК при дегградации полиненасыщенных

жиров и являющегося маркером оксидативного стресса, описали S.A. Suleiman и соавт. (1996), отметив при этом сопутствующее повышение подвижности сперматозоидов у мужчин с астенозооспермией и более высокую частоту зачатия естественным путем по сравнению с контрольной группой. Аналогичные свойства по снижению влияния АФК и защиты организма от ненасыщенных альдегидов, образующихся из суперокисленных жирных кислот клеточных мембран, имеются у l-карнозина, который также обладает антиапоптотическим эффектом и способствует восстановлению функции яичка после повреждения [20]. L-аргинин, являющийся субстратом NO-синтаз, участвует в реакциях утилизации глюкозы и фруктозы, необходимых для поддержания жизнеспособности сперматозоидов [21]. В лабораторных условиях на фоне более высоких концентраций L-аргинина наблюдали увеличение подвижности и капацитации сперматозоидов [22]. Известно, что ретинол (витамин A) является структурным компонентом клеточных мембран и обеспечивает антиоксидантную защиту организма: получены данные о его достоверно меньших концентрациях в крови у бесплодных мужчин по сравнению с фертильными, при этом также оказалось, что меньшим уровням ретинола соответствует большая степень фрагментации ДНК сперматозоидов [23].

Клинические эффекты сочетанного применения всех перечисленных компонентов в составе комплекса АндроДоз были изучены многими отечественными и зарубежными специалистами.

Первые результаты оценки эффективности применения АндроДоза у 138 мужчин с идиопатической патозооспермией были получены Г.В. Тер-Аванесовым по итогам плацебо-контролируемого исследования, которое показало способность препарата увеличивать концентрацию, подвижность и долю нормальных форм сперматозоидов, а также объем эякулята³. Эти результаты позднее были подтверждены Е.С. Дендеберовым и И.В. Виноградовым, которые у 104 пациентов, принимавших АндроДоз на протяжении 3 мес., обнаружили увеличение объема эякулята на 45,7%, концентрации сперматозоидов – на 18,5%, общей подвижности – на 33,7%, активной подвижности – на 38,4%, а количества морфологически нормальных форм – на 50%, а также А.А. Проскуриным и соавт., которые отметили у мужчин, принимавших АндроДоз, увеличение концентрации (в 1,53 раза), подвижности (в 7,43 раза), доли морфологически нормальных форм сперматозоидов (в 6,75 раза) и объема эякулята (в 1,95 раза) [24, 25]. Полученные данные послужили основанием для проведения последующих исследований с дизайном, который соответствовал большей убедительности полученных доказательств.

Так, под руководством академика РАН, профессора А.А. Камалова было проведено мультицентровое клиническое исследование применения АндроДоза у пациентов с патозооспермией и иммунологическим фактором infertility [26]. Через 3 мес. после начала терапии на фоне приема АндроДоза было обнаружено повышение основ-

² Ebisch I.M.W. et al., 2007.

³ Тер-Аванесов Г.В. Эффективность препарата АндроДоз у мужчин с патозооспермией. М., 2011. Режим доступа: <https://docplayer.ru/39664594-Effektivnost-preparata-androdoz-u-muzhchin-s-patozoospermiey.html>.

ных показателей, характеризующих фертильность: объема эякулята, концентрации сперматозоидов, количества жизнеспособных и прогрессивно подвижных сперматозоидов, а также доли сперматозоидов, имеющих нормальное строение. Кроме того, лечение способствовало снижению вязкости эякулята и агглютинации сперматозоидов, а также приводило к увеличению уровня ингибина В крови, что позволило авторам предположить наличие у комплекса Андродоз антиоксидантных свойств, способствующих восстановлению сперматогенеза и нормализации функции тестикулярной ткани. Хороший и выраженный эффект терапии, которые определяли как повышение общего количества сперматозоидов, увеличение концентрации прогрессивно подвижных форм сперматозоидов и снижение концентрации антиспермальных антител на 30–49 и 50% и более, к моменту завершения лечения были обнаружены у 64 (88%) пациентов, в то время как отсутствие динамики выявлено лишь у 8 (11%) мужчин, а ухудшений отмечено не было ни у одного из получивших лечение. Положительный эффект терапии сохранялся и через 3 мес. после ее завершения, о чем свидетельствовали показатели контрольных спермограмм. За время наблюдения за пациентами не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления или побочной реакции, а также не наблюдалось значимых изменений основных клинико-лабораторных и биохимических показателей крови. Кроме того, партнерши 8 (11%) мужчин на фоне лечения получили беременность естественным путем.

В.В. Божедомов и соавт. [27] опубликовали результаты открытого рандомизированного многоцентрового проспективного исследования влияния 12-недельного курса терапии с применением биологически активной добавки Андродоз на показатели спермограммы у 33 мужчин с олигозооспермией в сочетании с астено- или тератозооспермией и идиопатическим бесплодием. Согласно полученным данным, у мужчин, принимавших Андродоз, произошло повышение концентрации сперматозоидов (в среднем на 5,3 млн), которое наблюдали у 58% пациентов, а также увеличение доли (в абсолютном значении – на 9% и на 82% к исходному значению) и количества сперматозоидов с быстрым поступательным движением – у 73% пациентов. Вместе с тем объем эякулята, число сперматозоидов с другим характером движения (категории В, С и D), а также доля патологических форм сперматозоидов за время наблюдения мужчин существенным образом не изменились. Несмотря на то что у пациентов контрольной группы, не получавших лечение, также произошли изменения показателей спермограммы, авторы убедились в том, что повышение концентрации и подвижности сперматозоидов у тех, кто принимал Андродоз, были более значимыми. При этом отмечалась невысокая продуктивность выполненного исследования, обусловленная небольшим количеством обследованных больных.

Отличающимися критериями включения и небольшим числом наблюдений, вероятно, можно объяснить несоответствие полученных результатов этой работы и ранее выполненного В.В. Божедомовым и соавт. [28] исследования 30 мужчин, у которых через 1,5 мес. применения

Андродоза не было обнаружено достоверных изменений основных показателей эякулята: объема, концентрации и доли подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов. В то же время было отмечено статистически значимое уменьшение повреждения ДНК сперматозоидов (в абсолютных значениях – на 4%), при этом положительная динамика фрагментации ДНК на фоне лечения Андродозом имела место у 67% мужчин. Также оказалось, что на фоне лечения значимо уменьшилась выраженность оксидативного стресса, что подтверждалось снижением продукции АФК отмытыми сперматозоидами, в среднем в 2–5 раз по сравнению с исходным уровнем. В связи с этим авторы сделали вывод о том, что терапия препаратом Андродоз может приводить к позитивным изменениям качества спермы даже у тех пациентов, у которых показатели спермограммы на фоне лечения не изменяются в лучшую сторону. Существует мнение о том, что уровень продукции АФК в нативной сперме может быть использован в качестве предиктора эффективности применения Андродоза: оказалось, что наиболее заметный эффект лечения наблюдался при умеренно повышенных уровнях АФК в нативной сперме (2–4 ЕД), меньший – при существенно повышенном содержании АФК и минимальный – при низких значениях АФК [12].

Особый интерес представляют результаты лечения комплексом Андродоз мужчин, которым впоследствии с целью преодоления бесплодия применяли ВРТ. Одним из инструментов, направленных на повышение эффективности ВРТ, является тест на связывание с гиалуроновой кислотой (НВА-тест), который позволяет произвести отбор зрелых и функционально состоятельных сперматозоидов, готовых к оплодотворению яйцеклетки. Изучение влияния терапии Андродозом на показатели НВА-теста и наступление беременности в протоколах ВРТ было проведено А.Ю. Поповой и соавт. [29]. При этом оказалось, что после приема препарата доля пациентов с нормальной концентрацией сперматозоидов в эякуляте увеличилась с 68 до 76%. К тому же отмечалась положительная динамика подвижности сперматозоидов у пациентов, имевших значения этого показателя до лечения в пределах 15–32%, и увеличение количества морфологически нормальных форм сперматозоидов. В то же время показатели оценки НВА-теста и частота наступления беременности после первой попытки применения ВРТ у мужчин, получивших лечение, оказались значительно более высокими по сравнению с аналогичными показателями не получавших Андродоз мужчин в контрольной группе, что позволило авторам рекомендовать терапию Андродозом для усиления воздействия на функциональную способность сперматозоидов и повышения частоты положительных исходов программ ВРТ.

Сравнительное исследование применения препарата Андродоз и L-карнитина у мужчин с идиопатическим нарушением фертильности предприняли А.И. Неймарк и соавт. [30]. Оказалось, что 30-дневный курс лечения привел к сохранявшемуся через 2 мес. после окончания приема препарата достоверному увеличению объема эякулята, количества сперматозоидов, жизнеспособности сперматозоидов, количества сперматозоидов с нор-

мальной морфологией и количества прогрессивно подвижных сперматозоидов (на 78, 81%, в 1,35, 1,57 и 2 раза соответственно), в то время как после назначения 300 мг L-карнитина в сутки повышение этих показателей не достигло порога достоверности. Авторы отметили, что применение Андродоза способствовало повышению значимых для зачатия показателей эякулята также у мужчин, у которых исходные показатели спермограммы соответствовали референтным значениям, рекомендованным ВОЗ в 2010 г., при этом ни у одного пациента не было зарегистрировано нежелательных явлений [31].

М.К. Алчинбаев и соавт. использовали Андродоз у пациентов с патозооспермией через 3–6 мес. после варикоцелэктомии и у 46 (92%) мужчин обнаружили улучшения показателей эякулята по сравнению с исходными: прирост среднего показателя концентрации составил 96%, а доли прогрессивно подвижных сперматозоидов – 69% [32]. Повышение объема эякулята, концентрации сперматозоидов, подвижности, доли живых и морфологически нормальных сперматозоидов и снижение индекса фрагментации ДНК после оперативной коррекции варикоцеле по Мармару на фоне приема Андродоза также выявили А.И. Неймарк и соавт., в то время как в контрольной группе, получившей только варикоцелэктомию, динамика этих показателей оказалась недостоверной [33].

О повышении концентрации и подвижности сперматозоидов, а также увеличении числа сперматозоидов, имеющих нормальное строение, у мужчин, принимавших Андродоз после рентгенэндоваскулярной склеротерапии тестикулярных вен, также писали О.Б. Жуков и соавт., а об аналогичных признаках повышения фертильности эякулята на фоне флеботропной терапии у мужчин с варикозной болезнью таза сообщили А.Ю. Цуканов и Р.В. Ляшев [34, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования применения комплекса Андродоз в дозе 4 капс/сут позволяют

сделать вывод о положительном влиянии терапии на мужчин с нарушением фертильности различного генеза. Эти работы в целом подтверждают современные представления [9] о способности антиоксидантов увеличивать концентрацию и подвижность сперматозоидов, уменьшать фрагментацию ДНК сперматозоидов и увеличивать частоту наступления беременности, а также свидетельствуют о том, что применение сочетания содержащихся в Андродозе доз L-карнозина, карнитина, коэнзима Q10, глицирризиновой кислоты, селена, цинка, витаминов А и Е может иметь преимущества перед монотерапией этими отдельно взятыми компонентами. Наряду с этим, представленный обзор согласуется с пониманием того, что антиоксидантная терапия оказывается эффективной не у всех мужчин. Выявленные авторами различия эффективности лечения в сравнительно небольших группах пациентов можно объяснить отличиями распределения в них мужчин, у которых применение антиоксидантов может привести к благоприятным изменениям эякулята. В связи с этим перспективным представляется стандартизация подходов к количественной оценке маркеров оксидативного стресса в эякуляте и продолжение исследований их прогностической ценности по отношению к проведению антиоксидантной терапии вообще и использованию комплекса Андродоз в частности. В то же время отсутствие нежелательных явлений и побочных эффектов применения Андродоза позволяет рекомендовать его широкому кругу пациентов с патозооспермией и идиопатическим бесплодием.

Очевидно, что дальнейшее наблюдение за пациентами, получающими Андродоз, и последующий анализ полученных результатов позволят расширить представления о степени влияния его компонентов на параметры спермограммы и вероятность наступления беременности и будут способствовать преодолению проблемы бесплодия в браке.



Поступила / Received 05.08.2019
Отрецензирована / Review 02.09.2019
Отрецензирована / Review 10.09.2019
Принята в печать / Accepted 18.09.2019

Список литературы

1. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;(13):37. doi: 10.1186/s12958-015-0032-1.
2. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2015;(13):37. Available at: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-015-0032-1>.
3. Levine H., Jørgensen N., Martino-Andrade A., Mendiola J., Weksler-Derri D., Mindlis I., Pinotti R., Swan S.H. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):646-659. doi: 10.1093/humupd/dmx022.
4. Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. (Ed.). *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction.* 3rd. 2010;(629). doi: 10.1007/978-3-540-78355-8.
5. Punab M., Poolamets O., Paju P., Vihljajev V., Pomm K., Ladva R., Korrovits P., Laan M. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod.* 2017;32(1):18-31. doi: 10.1093/humrep/dew284.
6. Kamkar N., Ramezani F., Sabbaghian M. The relationship between sperm DNA fragmentation, free radicals and antioxidant capacity with idiopathic repeated pregnancy loss. *Reprod Biol.* 2018;18(4):330-335. doi: 10.1016/j.repbio.2018.11.002.
7. Brody S.A. Мужское бесплодие и окислительный стресс: роль диеты, образа жизни и пищевых добавок. *Андрология и генитальная хирургия.* 2014;15(3):33-41. doi: 10.17650/2070-9781-2014-3-33-41.
8. Sabeti P., Pourmasumi S., Rahiminia T. et al. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016;14(4):231–240. doi: 10.17650/2070-9781-2014-3-33-41.
9. Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A., Stankiewicz M.T., Jordan V., Showell M.G. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2019;(3):CD007411. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.
10. Jungwirth A., Diemer T., Kopa Z., Krausz C., Minhas S., Tournaye H. *Male Infertility. EAU guidelines.* Available at: <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/>.
11. Omar M.I., Pal R.P., Kelly B.D., Bruins H.M., Yuan Y., Diemer T., Krausz C., Tournaye H., Kopa Z., Jungwirth A., Minhas S. Benefits of Empiric Nutritional and Medical Therapy for Semen Parameters and Pregnancy and Live Birth Rates in Couples with Idiopathic Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019;75(4):615-625. doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.022.

12. Божедомов В.А., Камалов А.А., Божедомова Г.Е., Козлова В.И., Камарина Р.А., Епанчинцева Е.А. Применение комплекса нутриентов при идиопатическом мужском бесплодии в форме астено- и/или тератозооспермии: поиск предикторов эффективности лечения (предварительные результаты). *Урология*. 2018;(5):53-59. doi: 10.18565/urology.2018.5.53-59.
13. Mehni N.M., Ketabchi A.A., Hosseini E. Combination effect of Pentoxifylline and L-carnitine on idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Iran J Reprod Med*. 2014;12(12):817-824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4330662/>.
14. Haje M., Naoom R. Combined Tamoxifen and L-Carnitine Therapies for the Treatment of Idiopathic Male Infertility Attending Intracytoplasmic Sperm Injection: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine*. 2015;6(1):20-24. doi: 10.5005/jp-journals-10016-1096.
15. Talevi R., Barbato V., Fiorentino I., Braun S., Longobardi S., Gualtieri R. Protective effects of in vitro treatment with zinc, d-aspartate and coenzyme q10 on human sperm motility, lipid peroxidation and DNA fragmentation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;(11):81. doi: 10.1186/1477-7827-11-81.
16. Nadjarzadeh A., Shidfar F., Amirjannati N., Vafa M.R., Motevalian S.A., Gohari M.R., Nazeri Kakhki S.A., Akhondi M.M., Sadeghi M.R. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised clinical trial. *Andrologia*. 2014;46(2):177-183. doi: 10.1111/and.12062.
17. Safarinejad M.R., 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):526-531. doi: 10.1016/j.juro.2012.03.131.
18. Nadjarzadeh A., Sadeghi M.R., Amirjannati N., Vafa M.R., Motevalian S.A., Gohari M.R., Akhondi M.A., Yavari P., Shidfar F. Coenzyme Q10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(8):e224-228. doi: 10.3275/7572.
19. Safarinejad M.R. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol*. 2009;182(1):237-248. doi: 10.1016/j.juro.2009.02.121.
20. Haeri S.A., Rajabi H., Fazelipour S., Hosseineimehr S.J. Carnosine mitigates apoptosis and protects testicular seminiferous tubules from gamma-radiation-induced injury in mice. *Andrologia*. 2014;46(9):1041-1046. doi: 10.1111/and.12193.
21. Srivastava S., Desai P., Coutinho E., Govil G. Mechanism of action of L-arginine on the vitality of spermatozoa is primarily through increased biosynthesis of nitric oxide. *Biol Reprod*. 2006;74(5):954-8. doi: 10.1095/biol-reprod.105.046896.
22. Maciel V.L. Jr., Caldas-Bussiere M.C., Silveira V., Reis R.S., Rios A.F.L., Paes de Carvalho C.S. L-arginine alters the proteome of frozen-thawed bovine sperm during in vitro capacitation. *Theriogenology*. 2018;(119):1-9. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.06.018.
23. Ghyasvand T., Goodarzi M.T., Amiri I., Karimi J., Ghorbani M. Serum levels of lycopene, beta-carotene, and retinol and their correlation with sperm DNA damage in normospermic and infertile men. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2015;13(12):787-792. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27141539>.
24. Дендеберов Е.С., Виноградов И.В. Опыт применения биокомплекса Андродоз для фертилизации больных с идиопатической патоспермией. *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология*. 2014;(4):24-26. Режим доступа: <http://umedp.ru/upload/iblock/82a/82a3556498688e097f2115f436b07fb7.pdf>.
25. Проскурин А.А., Голубкин Е.А., Поливин П.А., Казарян Э.Э. Сравнительная оценка комплексной терапии идиопатического бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2013;(6):70-71. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reproduktus/ij/2013/6/031025-72172013614>.
26. Камалов А.А., Абоян И.А., Ситдыкова М.Э., Цуканов А.Ю., Теодорович О.В., Медведев В.Л., Комяков Б.К., Журавлев В.Н., Новиков А.И., Еркович А.А., Охоботов Д.А., Карпов В.К., Зубков А.Ю. Применение биологически активного комплекса Андродоз® у пациентов с патоспермией и иммунологическим фактором инфертильности. Результаты мультицентрового клинического исследования. *Фарматека. Акушерство, гинекология, уронефрология*. 2014;(4):32-43. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/1321>.
27. Божедомов В.А., Камалов А.А., Божедомова Г.Е., Козлова В.И., Камарина Р.А., Епанчинцева Е.А. Влияние биологически активной добавки «Андродоз»® на показатели спермограммы у мужчин с идиопатическим бесплодием в форме олигозооспермии в сочетании с астено- и/или тератозооспермией: данные открытого рандомизированного многоцентрового проспективного исследования. *Андрология и генитальная хирургия*. 2019;20(1):108-119. doi: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-108-119.
28. Божедомов В.А., Липатова Н.А., Божедомова Г.Е. и др. Применение комплекса нутриентов для лечения мужского бесплодия РМЖ. 2016;(23):1546-1552. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Primenenie_kompleksa_nutrientov_dlya_lecheniya_tughskogo_besplodiya/#ixzz5z8EErF7d.
29. Попова А.Ю., Овчинников Р.И., Гамидов С.И., Антиоксидантная терапия улучшает показатели НВА-теста у мужчин с бесплодием при подготовке к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО/ИКСИ). *Урология*. 2019;(1):90-96. doi: 10.18565/urology.2019.1.90-96.
30. Неймарк А.И., Клепикова И.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А. Применение препарата Андродоз у мужчин с нарушением фертильности. *Андрология и генитальная хирургия*. 2013;14(4):49-52. doi: 10.17650/2070-9781-2013-4-49-52.
31. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th edn. 2010. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/9789241547789_eng.pdf?sequence=1.
32. Алчинбаев М.К., Медеубеков У.Ш., Хусаинов Т.Э., Мухамеджан И.Т. Новые подходы к лечению патоспермии. *Урология*. 2013;(2):46-49. Режим доступа: <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/11621>.
33. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Давыдов А.В., Ноздрачев Н.А., Борисенко Д.В., Архипов Д.О., Борисова О.Г., Семенова Н.А. Методы коррекции фрагментации ДНК сперматозоидов в сочетании с варикоцеле у мужчин с бесплодием в браке. *РМЖ*. 2017;(8):506-510. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Metody_korrekcii_fragmentacii_DNK_spermatozoidov_v_sochetanii_s_varikocеле_u_muzhchin_s_besplodiem_v_brake/#ixzz5z1D1H0ha.
34. Жуков О.Б., Уколов В.А., Жуков А.А. Комплексная терапия патоспермии у больных после рентгенэндоваскулярной склеротерапии тестикулярных вен. *Андрология и генитальная хирургия*. 2012;13(4):70-77. doi: 10.17650/2070-9781-2012-4-70-77.
35. Цуканов А.Ю., Ляшев Р.В. Варикозная болезнь малого таза как причина патоспермии и пути ее коррекции. *Андрология и генитальная хирургия*. 2014;15(2):74-80. doi: 10.17650/2070-9781-2014-2-74-80.

References

1. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:37. doi: 10.1186/s12958-015-0032-1.
2. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2015;(13):37. Available at: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-015-0032-1>.
3. Levine H., Jørgensen N., Martino-Andrade A., Mendiola J., Weksler-Derri D., Mindlis I., Pinotti R., Swan S.H. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23(6):646-659. doi: 10.1093/humupd/dmx022.
4. Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. (Ed.). *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*. 3rd. 2010;(629). doi: 10.1007/978-3-540-78355-8.
5. Punab M., Poolamets O., Paju P., Vihlajev V., Pomm K., Ladvra R., Korrovits P., Laan M. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod*. 2017;32(1):18-31. doi: 10.1093/humrep/dew284.
6. Kamkar N., Ramezani F., Sabbaghian M. The relationship between sperm DNA fragmentation, free radicals and antioxidant capacity with idiopathic repeated pregnancy loss. *Reprod Biol*. 2018;18(4):330-335. doi: 10.1016/j.repbio.2018.11.002.
7. Brody S.A. Male factor infertility and oxidative stress: role of diet, lifestyle and nutritional supplements. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Male Surgery*. 2014;15(3):33-41. (In Russ.) doi: 10.17650/2070-9781-2014-3-33-41.
8. Sabeti P., Pourmasumi S., Rahiminia T. et al. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2016;14(4):231-240. doi: 10.17650/2070-9781-2014-3-33-41.
9. Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A., Stankiewicz M.T., Jordan V., Showell M.G. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Syst. Rev*. 2019;(3):CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.
10. Jungwirth A., Diemer T., Kopa Z., Krausz C., Minhas S., Tournaye H. *Male Infertility. EAU guidelines*. Available at: <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/>.
11. Omar M.I., Pal R.P., Kelly B.D., Bruins H.M., Yuan Y., Diemer T., Krausz C., Tournaye H., Kopa Z.,

- Jungwirth A., Minhas S. Benefits of Empiric Nutritional and Medical Therapy for Semen Parameters and Pregnancy and Live Birth Rates in Couples with Idiopathic Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019;75(4):615-625. doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.022.
12. Bozhedomov V.A., Kamalov A.A., Bozhedomova G.E., Kozlova V.I., Kamarina R.A., Epanchintseva E.A. The use of nutrient complexes in idiopathic male infertility associated with asteno- and/or teratozoospermia: the search of predictors of treatment efficiency (preliminary results). *Urologiya = Urologia.* 2018;(5):53-59. (In Russ.) doi: 10.18565/urology.2018.5.53-59.
13. Mehni N.M., Ketabchi A.A., Hosseini E. Combination effect of Pentoxifylline and L-carnitine on idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Iran J Reprod Med.* 2014;12(12):817-824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4330662/>.
14. Haje M., Naom R. Combined Tamoxifen and L-Carnitine Therapies for the Treatment of Idiopathic Male Infertility Attending Intracytoplasmic Sperm Injection: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine.* 2015;6(1):20-24. doi: 10.5005/jp-journals-10016-1096.
15. Talevi R., Barbato V., Fiorentino I., Braun S., Longobardi S., Gualtieri R. Protective effects of in vitro treatment with zinc, d-aspartate and coenzyme q10 on human sperm motility, lipid peroxidation and DNA fragmentation. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;(11):81. doi: 10.1186/1477-7827-11-81.
16. Nadjarzadeh A., Shidfar F., Amirjannati N., Vafa M.R., Motevalian S.A., Gohari M.R., Nazeri Kakhki S.A., Akhondi M.M., Sadeghi M.R. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomized clinical trial. *Andrologia.* 2014;46(2):177-183. doi: 10.1111/and.12062.
17. Safarinejad M.R., 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):526-531. doi: 10.1016/j.juro.2012.03.131.
18. Nadjarzadeh A., Sadeghi M.R., Amirjannati N., Vafa M.R., Motevalian S.A., Gohari M.R., Akhondi M.A., Yavari P., Shidfar F. Coenzyme Q10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(8):224-228. doi: 10.3275/7572.
19. Safarinejad M.R. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol.* 2009;182(1):237-248. doi: 10.1016/j.juro.2009.02.121.
20. Haeri S.A., Rajabi H., Fazelipour S., Hosseini Mehdi S.J. Carnosine mitigates apoptosis and protects testicular seminiferous tubules from gamma-radiation-induced injury in mice. *Andrologia.* 2014;46(9):1041-1046. doi: 10.1111/and.12193.
21. Srivastava S., Desai P., Coutinho E., Govil G. Mechanism of action of L-arginine on the vitality of spermatozoa is primarily through increased biosynthesis of nitric oxide. *Biol Reprod.* 2006;74(5):954-8. doi: 10.1095/biol-reprod.105.046896.
22. Maciel V.L. Jr., Caldas-Bussiere M.C., Silveira V., Reis R.S., Rios A.F.L., Paes de Carvalho C.S. L-arginine alters the proteome of frozen-thawed bovine sperm during in vitro capacitation. *Theriogenology.* 2018;(119):1-9. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.06.018.
23. Ghyasvand T., Goodarzi M.T., Amiri I., Karimi J., Ghorbani M. Serum levels of lycopene, beta-carotene, and retinol and their correlation with sperm DNA damage in normospermic and infertile men. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2015;13(12):787-792. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27141539>.
24. Dendeberov Ye.S., Vinogradov I.V. Experience of Using Biocomplex AndroDoz for Fertilization Patients with Idiopathic Pathospermia. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya = Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology.* 2014;(4):24-26. (In Russ.) Available at: <http://umedp.ru/upload/iblock/82a/82a3556498688e097f2115f436b07fb7.pdf>.
25. Proskurin A.A., Golubkin E.A., Polivin P.A., Kazarian E.E. The comparative assessment of efficacy of idiopathic infertility therapy. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction.* 2013;(6): 65-66. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problems-reproduktivnoy/2013/6/031025-72172013614>.
26. Kamalov A.A., Aboyan I.A., Sitdykova M.E., Tsukanov A.Y., Teodorovich O.V., Medvedev V.L., Komyakov B.K., Zhuravlev V.N., Novikov A.I., Erkovich A.A., Okhobotov D.A., Karpov V.K., Zubkov A.Yu. Application of biologically active complex Androdoz® in patients with pathospermia and immunological factor of infertility: results of multicenter clinical trial. *Farmateka. Akusherstvo, ginekologiya, urologiya = Farmateka. Obstetrics, Gynecology, Neurophrology.* 2014;(4):32-43. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/13214>.
27. Bozhedomov V.A., Kamalov A.A., Bozhedomova G.E., Kozlova V.I., Kamarina R.A., Epanchintseva E.A. Effect of the AndroDoz® nutritional supplement on spermogram values in men with idiopathic infertility in the form of oligospermia in combination with asteno- and/or teratozoospermia: data from an open randomized prospective multicenter study. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2019;20(1):108-119. (In Russ.) doi: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-108-119.
28. Bozhedomov V.A., Lipatova N.A., Bozhedomova G.E., Shcherbakova E.V., Komarina R.A. Food additive for male infertility. *RMZH = RMJ.* 2016;(23):1546-1552. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Primenenie_kompleksa_nutrientov_dlya_lecheniya_mughskogo_besplodiya/#ixzz528EErF7d.
29. Popova A.Yu., Ovchinnikov R.I., Gamidov S.I. HBA-test in infertile men during a preparation for assisted reproductive technology (IVF/ICSI). *Urologiya = Urologia.* 2019;(1):90-96. (In Russ.) doi: 10.18565/urology.2019.1.90-96.
30. Neymark A.I., Klepikova I.I., Neymark B.A., Nozdrachev N.A. Androdoz use of the drug in men with impaired fertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2013;14(4):49-52. (In Russ.) doi: 10.17650/2070-9781-2013-4-49-52.
31. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th edn. 2010. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/9789241547789_eng.pdf?sequence=1.
32. Alchinbayev M.K., Medvedev U.Sh., Khusainov T.E., Mukhamedzhan I.T. New approaches to the treatment of pathospermia. *Urologiya = Urologia.* 2013;(2):46-49. (In Russ.) Available at: <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/11621>.
33. Neimark A.I., Neimark B.A., Davydov A.V. et al. Methods of correcting the fragmentation of sperm DNA in combination with varicocele in men with infertility in marriage. *RMGH = RMJ.* 2017;(8):506-510. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Metody_korrekcii_fragmentacii_DNK_spermatozoidov_v_sochetanii_s_varikocelom_u_mughchin_s_besplodiem_v_brake/#ixzz5z1CizyaS.
34. Zhukov O.B., Ukolov V.A., Zhukov A.A. Combined therapy pathospermia patients after endovascular sclerotherapy of testicular veins. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2012;13(4):70-77. (In Russ.) doi: 10.17650/2070-9781-2012-4-70-77.
35. Tsukanov A.Y., Lyashev R.V. Small pelvic varices as a cause of pathospermia and ways of its correction. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2014;15(2):74-80. (In Russ.) doi: 10.17650/2070-9781-2014-2-74-80.

Информация об авторе:

Корнеев Игорь Алексеевич, д.м.н., профессор кафедры урологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; медицинский директор, Международный центр репродуктивной медицины; 197350, Россия, Санкт-Петербург, пр. Комендантский, д. 53, корп. 1А; e-mail: iakorneyev@yandex.ru

Information about the author:

Igor' A. Korneev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Urology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Public Health of the Russian Federation; 6-8, L'va Tolstogo Str., Saint Petersburg, 197022, Russia, Medical Director, International Center of Reproductive Medicine; 53/1A, Komendantskiy Pr., Saint Petersburg, 197350, Russia; e-mail: iakorneyev@yandex.ru