Оценка влияния комплекса «БЕСТФертил» на показатели спермограммы, оксидативного стресса и фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с бесплодием

С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, Н.Г. Гасанов, Р.И. Овчинников, Т.В. Шатылко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»

Контакты: Тарас Валерьевич Шатылко shatylko@sar-urology.ru

Введение. Идиопатическое мужское бесплодие остается актуальной проблемой андрологии и репродуктологии, несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения состояний, ассоциированных со снижением фертильности у мужчин. Единственным доступным методом консервативного лечения у пациентов с идиопатическим бесплодием является эмпирическая антиоксидантная терапия.

Материалы и методы. В наше исследование вошли 55 мужчин из бесплодных пар без каких-либо идентифицируемых причин мужского бесплодия, которым был назначен биологически активный комплекс «БЕСТФертил». Через 90 дней оценивали и сравнивали с исходными значениями показатели спермограммы (концентрация сперматозоидов, доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью (категории А и В), морфология сперматозоидов, концентрация лейкоцитов в эякуляте), результаты MAR-теста, концентрацию активных форм кислорода, определенную с помощью метода хемилюминесценции, и индекс фрагментации ДНК — с помощью метода TUNEL. Комплаентность пациентов оценивали по количеству капсул, принятых ими за период исследования.

Результаты. Отмечены значимые различия по доле сперматозоидов с нормальной морфологией (медиана 2 % против 4 %; $p < 0,001$) и доле сперматозоидов с прогрессивной подвижностью (медиана 31,2 % против 41,15 %; $p < 0,001$). Выявлено также статистически значимое снижение индекса фрагментации ДНК (медиана 17,8 % против 15 %; $p < 0,001$) и концентрации активных форм кислорода в семенной плазме (медиана 0,7 мВ/с против 0,5 мВ/с; $p = 0,002$). Сорок три (78,2 %) пациента были полностью комплаентны, 11 (20 %) пациентов были комплаентны более чем на 90 %, 1 пациент был комплаентен на 89 %. Нежелательных явлений, связанных с приемом «БЕСТФертила», зафиксировано не было.

Выводы. Комплекс «БЕСТФертил», обладая хорошим профилем безопасности, может применяться в эмпирической терапии идиопатического мужского бесплодия. Прием утренней и вечерней доз препарата по отдельности повышает эффективность антиоксидантной терапии благодаря разделению биохимически несовместимых компонентов. Прием комплекса «БЕСТФертил» приводит к снижению концентрации активных форм кислорода в семенной плазме и индекса фрагментации ДНК сперматозоидов.

Ключевые слова: антиоксидантная терапия, мужское бесплодие, оксидативный стресс, спермограмма, фрагментация ДНК сперматозоидов

Для цитирования: Гамидов С.И., Попова А.Ю., Гасанов Н.Г. и др. Оценка влияния комплекса «БЕСТФертил» на показатели спермограммы, оксидативного стресса и фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с бесплодием. Андрология и генитальная хирургия 2019;20(1):91–8.

DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-91-98

Assessment of influence of “BESTFertil” supplement on semen analysis parameters, oxidative stress markers and sperm DNA fragmentation index in infertile males

S.I. Gamidov, A. Yu. Popova, N. G. Gasanov, R. I. Ovchinnikov, T. V. Shatylko

V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika
Oparina St., Moscow 117997, Russia;

Background. Idiopathic male infertility remains an important problem in andrology and reproduction, despite steady advances in diagnostics and treatment of conditions associated with impaired fertility in men. Only available option of conservative treatment for idiopathic male infertility is an empiric antioxidant therapy.

Materials and methods. Fifty five men from infertile couples without any identifiable cause of male infertility who received “BESTFertil” supplement were enrolled in this study. Semen analysis parameters (sperm density, percentage of sperm with progressive motility (catego-

ries A and B), sperm morphology, leukocyte concentration), MAR-test results, reactive oxygen species concentration as measured by chemiluminescence assay and sperm DNA fragmentation index evaluated using TUNEL method were registered and compared with baseline values after 90 days of treatment. Patient compliance was assessed by a number of capsules taken throughout the study period.

Results. There was a significant difference in percentage of sperm with normal morphological features (median 2 % vs 4 %; $p < 0.001$) and in percentage of A + B motile sperm (median 31.2 % vs 41.15 %; $p < 0.001$). Also, a statistically significant decrease in sperm DNA fragmentation index (median 17.8 % vs 15 %; $p < 0.001$) and reactive oxygen species concentration in seminal plasma (median 0.7 mV/s vs 0.5 mV/s; $p = 0.002$). Forty-three (78.2 %) patients were fully compliant, 11 (20 %) patients had compliance over 90 %, and 1 patient was 89 % compliant. No treatment-related adverse events were observed.

Conclusion. "BESTFertil" supplement may be used in empiric therapy of idiopathic male infertility and has a good safety profile. Separate intake of morning and evening supplement doses increases efficacy of multicomponent antioxidant therapy by preventing possible interaction between biochemically incompatible components. Treatment with "BESTFertil" supplement leads to a decrease in reactive oxygen species seminal concentration and sperm DNA fragmentation index.

Key words: antioxidant therapy, male infertility, oxidative stress, semen analysis, sperm DNA fragmentation

For citation: Gamidov S.I., Popova A.Yu., Gasanov N.G. et al. Assessment of influence of "BESTFertil" supplement on semen analysis parameters, oxidative stress markers and sperm DNA fragmentation index in infertile males. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2019;20(1):91–8.

Введение

Идиопатическое мужское бесплодие остается актуальной проблемой современной клинической андрологии, и частота его, по данным представляющих исторический интерес ретроспективных обзоров, колеблется от 5 до 66 %, составляя в среднем 25 % [1, 2]. В современных исследованиях вплоть до 75 % случаев мужской субфертильности признаются идиопатическими [3]. Учитывая отсутствие успеха в поисках фактора, на который можно прицельно повлиять для повышения фертильности у этого достаточно большого контингента пациентов, единственным видом лечения здесь, помимо применения вспомогательных репродуктивных технологий, остается эмпирическая терапия [4].

Основным компонентом эмпирической терапии мужского бесплодия является использование антиоксидантных биологически активных добавок (БАД), несомненным преимуществом которых можно считать безопасность применения. В составе большинства официальных БАД, предназначенных для применения у мужчин из бесплодных пар, главным ингредиентом является L-карнитин, хотя существуют и исключения, например БАД на основе полиненасыщенных жирных кислот и растительных экстрактов. Принципиально можно выделить 2 направления эмпирической антиоксидантной терапии:

1) монокомпонентная антиоксидантная терапия, при которой применяются высокие и сверхвысокие дозы одного действующего вещества (чаще всего L-карнитина и его производных). Эффективность этого вида терапии известна, однако передозировка антиоксидантов может приводить к обратному эффекту — снижению мужской фертильности в результате так называемого восстановительного стресса, которому до сих пор уделяется очень мало внимания [5];

2) комбинированная антиоксидантная терапия, при которой БАД содержит несколько компонентов в умеренных дозах. Это позволяет восполнить предполагаемый дефицит сразу нескольких микронутриентов. С другой стороны, нельзя с полной уверенностью исключить возможность взаимодействия между компонентами, снижающего их суммарную эффективность.

Иногда врачи назначают сразу несколько антиоксидантов по отдельности в составе однокомпонентных добавок, доступных в аптечной сети и спортивных магазинах. Этот подход имеет существенные недостатки, так как усложняет схему проведения терапии и снижает комплаентность пациентов обратно пропорционально количеству капсул, которое нужно употребить в течение суток. Кроме того, нельзя быть уверенным в уровне контроля и качестве субстанции, используемой при производстве спортивных добавок.

Интересным подходом к комбинированной антиоксидантной терапии является использование БАД, в которых компоненты разделены на несколько «фракций» с различным временем приема. Такой подход позволяет уменьшить вероятность антагонистического взаимодействия между компонентами и не оказывает значимого негативного влияния на комплаентность пациентов. Примером может служить комплекс «БЕСТФертил», ингредиенты которого распределены по разным капсулам: для утреннего и вечернего приема. Благодаря этому принципу, в частности, обеспечивается раздельный прием аскорбиновой кислоты и глутатиона, которые по отдельности являются мощными антиоксидантами, но при нахождении в одной среде в больших концентрациях способны нивелировать действие друг друга [6].

Вопрос о преимуществах какого-либо вида антиоксидантной терапии в эмпирическом лечении мужского бесплодия на данный момент не может быть

решен с позиций доказательной медицины в связи с отсутствием масштабных плацебоконтролируемых рандомизированных исследований. Тем не менее мы посчитали нужным проведение небольшого пилотного исследования по применению комплекса с раздельным приемом различных групп компонентов («БЕСТФертил»).

Цель исследования — определение целесообразности применения БАД с раздельным приемом и подтверждение концепции (proof of concept study).

Материалы и методы

В наше исследование вошли 55 мужчин из бесплодных пар, принимавших «БЕСТФертил» на протяжении 3 мес (90 сут). Женщины из бесплодных пар были гинекологически и эндокринологически здоровы.

Критерий включения в исследование: вынужденное бесплодие в течение >12 мес при регулярной половой жизни без использования методов контрацепции.

Критерии исключения:

- любая идентифицируемая причина мужского фактора бесплодия (варикоцеле, крипторхизм, гипогонадизм, инфекция добавочных мужских половых желез и т. д.);
- наличие женского фактора бесплодия;
- привычное невынашивание беременности;
- аллергия на компоненты исследуемого препарата.

Характер распределения оценивали с помощью теста Колмогорова—Смирнова. Переменные с нормальным распределением здесь и далее представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, переменные с распределением, отличающимся от нормального, — в виде медианы и межквартильного интервала.

Медиана возраста пациентов составила 35 лет (диапазон 21–63 года; межквартильный интервал 8), медиана возраста жен пациентов — 32 года (диапазон 19–40; межквартильный интервал 5). Медиана индекса массы тела пациентов составила 25 (диапазон 21–37; межквартильный интервал 4). Двадцать семь (49,1 %) пациентов имели избыточную массу тела. В 4 парах наблюдалось вторичное бесплодие. Шесть пациентов из 55 перенесли варикоцелэктомию >3 лет назад.

Пациенты принимали комплекс «БЕСТФертил» в соответствии с инструкцией: по 2 капсулы утром и 2 капсулы вечером, запивая их достаточным количеством воды. Пациентов инструктировали продолжать прием «БЕСТФертила» даже при наступлении у их жен беременности. COMPLAINTNESS оценивали по количеству оставшихся капсул (всего за 90 дней исследования каждый пациент должен был принять 360 капсул).

В начале и в конце исследования пациенты после 3–4-дневного воздержания сдавали образец эякулята. Всех пациентов просили соблюдать адекватный питьевой режим, избегать перегрева и употребления

табака, сообщать о случаях лихорадки. В соответствии с руководством Всемирной организации здравоохранения оценивались следующие спермиологические параметры:

- концентрация сперматозоидов;
- доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью (категории А и В);
- доля сперматозоидов с нормальной морфологией по строгим критериям Крюгера;
- количество лейкоцитов в эякуляте.

Дополнительно оценивались следующие показатели:

- доля связанных с антителами сперматозоидов (определялась с помощью MAR-теста);
- концентрация активных форм кислорода (определялась методом хемилюминесценции);
- индекс фрагментации ДНК (определялся методом TUNEL).

При контрольном визите оценивали наступление беременности в паре. Сравнение показателей с нормальным распределением проводили с помощью парного *t*-теста Стьюдента, сравнение других показателей — с помощью критерия знаковых рангов Уилкоксона.

Результаты

Сорок три (78,2 %) пациента были полностью COMPLAINTNESS. У 11 (20 %) пациентов осталось на руках <36 капсул (<10 % от общего количества), у 1 пациента — 40 капсул (11 % от общего количества). В целом пациенты в нашей выборке были достаточно привержены назначенной терапии, что позволило никого не исключать из финального анализа. Нежелательных явлений, связанных с приемом «БЕСТФертила», зафиксировано не было.

У 12 (21,8 %) пар в течение 3 мес наступила беременность, что является весьма неплохим результатом. Тем не менее отсутствие группы сравнения, относительно небольшой объем выборки и количество событий требуют проведения дальнейших исследований для валидации данного результата.

Результаты сравнения спермиологических показателей до и после терапии представлены в табл. 1. Статистически значимые различия наблюдались в отношении доли сперматозоидов с нормальной морфологией, хотя динамика этого показателя была не сильно выраженной (медиана 2 % против 4 %; $p < 0,001$), и в отношении доли сперматозоидов с прогрессивной подвижностью (медиана 31,2 % против 41,15 %; $p < 0,001$).

В табл. 2 продемонстрирована динамика других лабораторных показателей на фоне проводимой терапии. Здесь различия были более выраженными, чем в стандартных показателях спермограммы. Продemonстрировано статистически значимое снижение индекса фрагментации ДНК и концентрации активных форм кислорода в семенной плазме.

Таблица 1. Динамика спермиологических показателей на фоне терапии «БЕСТФертилом»

Table 1. Dynamics of sperm analysis parameters during treatment with «BESTFertil»

Показатель Parameter	До терапии Pre-therapy				После терапии Post-therapy				Изменение показателя, % Difference, %	p
	Среднее значение Mean value	Стандартное отклонение Standard deviation	Медиана Median	Межквартильный интервал Interquartile range	Среднее значение Mean value	Стандартное отклонение Standard deviation	Медиана Median	Межквартильный интервал Interquartile range		
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью (категории А и В), % Percentage of sperm with progressive motility (categories A and B), %	31,2	16,1	—	—	41,15	13,9	—	—	31,9	0,001
Концентрация сперматозоидов, 10 ⁶ /мл Sperm density, 10 ⁶ /ml	—	—	42	50	—	—	45	41	7,1	0,095
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией, % Percentage of sperm with normal morphology, %	—	—	2	1	—	—	4	1	50	<0,001
Количество лейкоцитов, млн/мл Leukocyte concentration, 10 ⁶ /ml	—	—	0	0,2	—	—	0	0,5	0	0,871

Таблица 2. Динамика прочих лабораторных показателей эякулята на фоне терапии «БЕСТФертилом»

Table 2. Dynamics of other semen test values during treatment with «BESTFertil»

Показатель Parameter	До терапии Pre-therapy		После терапии Post-therapy		Изменение показателя, % Difference, %	p
	Медиана Median	Межквартильный интервал Interquartile range	Медиана Median	Межквартильный интервал Interquartile range		
Концентрация активных форм кислорода, мВ/с Reactive oxygen species concentration, mV/s	0,7	0,3	0,5	0,3	—28,6	0,002
Индекс фрагментации ДНК, % DNA fragmentation index, %	17,8	3,5	15	4,2	—15,7	<0,001
Доля связанных с антителами сперматозоидов, % Percentage of antibody-bound sperm, %	0	1	0	1	0	0,286

Обсуждение

Использование антиоксидантных БАД остается самым популярным вариантом эмпирической терапии при идиопатическом мужском бесплодии [7, 8]. Основным компонентом большинства таких препаратов является L-карнитин. Его эффект обусловлен, во-первых, антиоксидантными свойствами, во-вторых, способностью переносить длинноцепочечные жирные кислоты внутрь митохондрий, регулируя энергетический обмен и подвижность сперматозоидов. A. Zörfgen и соавт. показали, что в семенной плазме мужчин с идиопатической инфертильностью содержание карнитина и его производных снижено [9]. Это может означать, что поступление его извне может улучшить фертильность. В ряде неконтролируемых исследований БАД с L-карнитином обеспечивали неплохие результаты и демонстрировали небольшое количество нежелательных явлений, в результате чего L-карнитин за последние 10 лет стал, пожалуй, самым популярным антиоксидантом в андрологии и репродуктологии. В итальянском исследовании было продемонстрировано некоторое улучшение кинетики сперматозоидов при идиопатической астенозооспермии на фоне приема L-карнитина и ацетил-L-карнитина [10]. Общая подвижность сперматозоидов в основной группе возросла на 34,46 %, а в группе сравнения — лишь на 0,52 %. За 9 мес наблюдения беременность была достигнута в 12 парах, 3 из которых относились к группе плацебо. Исследование M. Sigman и соавт. не дало похожего результата [11]: через 24 нед приема L-карнитина не было отмечено статистически значимого различия в подвижности сперматозоидов по сравнению с группой плацебо. У 1 пары из группы плацебо наступила беременность, и у 1 пары из группы L-карнитина наступило оплодотворение в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. Что касается других антиоксидантов, применяемых в эмпирической терапии мужского бесплодия, то здесь данные еще более противоречивы и практически не поддаются интерпретации. Недавний метаанализ продемонстрировал, что коэнзим Q10, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, цинк и селен могут оказывать положительное влияние на мужскую фертильность [12].

Прием комплекса «БЕСТФертил» на протяжении 3 мес приводил к повышению доли сперматозоидов с прогрессивной подвижностью (категории А и В) практически на треть (41,15 % против 31,2 %; $p = 0,001$). Этот параметр спермограммы является ключевым фактором, определяющим мужскую фертильность. Однако нам не удалось получить подтверждения тому, что прием антиоксидантного комплекса статистически значимо повышает концентрацию сперматозоидов, хотя мы и наблюдали некоторую положительную динамику: на фоне терапии этот показатель возрос на 7,1 %. Отсутствие статистической значимости в данном случае

может объясняться тем, что в нашей выборке не было пациентов с выраженной олигозооспермией из-за достаточно строгих критериев исключения.

Кроме того, мы обратили внимание на умеренное положительное влияние антиоксидантной терапии на морфологию сперматозоидов, которое согласуется с данными других исследователей [13]. Более глубокий анализ показал, что прием «БЕСТФертила» снижал концентрацию активных форм кислорода в эякуляте и индекс фрагментации ДНК сперматозоидов. Известно, что фрагментация ДНК сперматозоидов негативно сказывается на вероятности зачатия и может быть одной из причин потери плода на ранних сроках [14, 15]. Пагубное влияние высокого индекса фрагментации ДНК наиболее сильно выражено в отношении этапа формирования бластоцисты [16]. Это делает особенно перспективным изучение использования комплекса «БЕСТФертил» в условиях подготовки пар к применению вспомогательных репродуктивных технологий.

Присутствие в эякуляте активных форм кислорода также является серьезным патогенетическим фактором мужской субфертильности, через который реализуется негативное влияние стресса, воспаления и инфекции [17, 18]. Кроме того, активные формы кислорода выступают регуляторами подвижности сперматозоидов, и их чрезмерно высокая концентрация может привести к аalterации этой функции [19].

Таким образом, нам удалось подтвердить положительное влияние изучаемого комплекса на суррогатные конечные точки в эмпирической терапии мужской инфертильности. Что касается истинных конечных точек, т.е. частоты наступления беременности и частоты рождения детей, мы также получили многообещающие результаты: у 12 пар из 55 наступила беременность в течение всего лишь 3 мес, в ходе которых проводилось исследование. Однако окончательные выводы можно будет сделать только после проведения крупного и достаточно продолжительного исследования с включением группы сравнения, в котором акцент будет делаться именно на репродуктологические исходы. Показания к применению антиоксидантных комплексов могут быть расширены. Так, они могут применяться с хорошим результатом не только при идиопатическом мужском бесплодии, но и в составе адыювантной терапии после хирургического лечения варикоцеле [20]. Это направление также является перспективным для проведения дальнейших исследований.

Еще одним важным результатом нашего исследования является доказательство того, что двухэтапный прием препарата, разделенного на утреннюю и вечернюю дозы, вопреки нашим опасениям, практически не оказывает негативного влияния на комплаентность пациентов. Приверженность лечению, которая во многом определяет успех эмпирической терапии мужского бесплодия, при назначении комплекса «БЕСТФертил» оставалась на высоком уровне.

Заключение

Комплекс «БЕСТФертил» обладает хорошим профилем безопасности и может успешно применяться в эмпирической терапии идиопатического мужского бесплодия. Раздельный прием утренней и вечерней доз ингредиентов препарата несущественно сказывается на комплаентности пациентов, в то же время потенци-

ально улучшая результаты лечения благодаря разделению биохимически несовместимых компонентов. Эффект терапии может быть сложно отследить по параметрам рутинной спермограммы, так как действие «БЕСТФертила» опосредовано в первую очередь снижением концентрации активных форм кислорода и индекса фрагментации ДНК сперматозоидов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dubin L., Amelar R.D. Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil Steril* 1971;22(8):469–74. PMID: 4398669.
2. Greenberg S.H., Lipshultz L.I., Wein A.J. Experience with 425 subfertile male patients. *J Urol* 1978;119(4):507–10. PMID: 25971.
3. Punab M., Poolamets O., Paju P. 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. PMID: 27864361. DOI: 10.1093/humrep/dew284.
4. Камалов А.А., Чалый М.Е., Епифанова М.В. Эмпирические подходы к лечению мужского бесплодия. Эффективная фармакотерапия 2015;(27):22–4. [Kamalov A.A., Chaly M.Y., Yepifanova M.V. Empirical approaches to treatment of male infertility. *Effektivnaya farmakoterapiya* = *Effective Pharmacotherapy* 2015;(27):22–4. (In Russ.)].
5. Henkel R., Sandhu I.S., Agarwal A. The excessive use of antioxidant therapy: A possible cause of male infertility? *Andrologia* 2019;51(1):e13162. PMID: 30259539. DOI: 10.1111/and.13162.
6. Chen P., Stone J., Sullivan G. et al. Supplementary glutathione counteracts with pharmacologic ascorbate in pre-clinical cancer models. *Free Radic Biol Med* 2011;51(3):681–7.
7. Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Гамидов С.И., Квасов А.В. Антиоксидантная терапия — ключ к лечению идиопатического мужского бесплодия. Медицинский совет 2017;(20):177–81. [Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu., Gamidov S.I., Kvasov A.V. Antioxidant therapy is the key to the treatment of idiopathic male infertility. *Meditinskii soviet* = *Medical Council* 2017;(20):177–81. (In Russ.)].
8. Виноградов И.В., Габля М.Ю., Родионов М.А., Виноградова Л.М. Результаты общероссийского исследования эффективности комплекса ацетил-L-карнитина и L-карнитина фумарата в лечении бесплодия у мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2014;15(3):80–3. [Vinogradov I.V., Gablya M.Y., Rodionov M.A., Vinogradova L.M. The results of nationwide survey efficiency of the complex acetyl-L-carnitine and L-carnitine fumarate in the treatment of infertile marriages due to the presence of male factor. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery*. 2014;15(3):80–3. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-3-80-83.
9. Zöpfgen A., Priem F., Sudhoff F. et al. Relationship between semen quality and the seminal plasma components carnitine, alpha-glucosidase, fructose, citrate and granulocyte elastase in infertile men compared with a normal population. *Hum Reprod* 2000;15(4):840–5. PMID: 10739829.
10. Balercia G., Regoli F., Armeni T. et al. Placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of l-carnitine, l-acetylcarnitine, or combined l-carnitine and l-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2005;84(3):662–71. PMID: 16169400. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.064.
11. Sigman M., Glass S., Campagnone J., Pryor J.L. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2006;85(5):1409–14. PMID: 16600222. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.10.055.
12. Salas-Huetos A., Rosique-Esteban N., Becerra-Tomás N. et al. The effect of nutrients and dietary supplements on sperm quality parameters: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Adv Nutr* 2018;9(6):833–48. PMID: 30462179. DOI: 10.1093/advances/nmy057.
13. Ефремов Е.А., Касатоннова Е.В., Мельник Я.И., Никушина А.А. Изолированная тератозооспермия: есть ли место антиоксидантной терапии? Урология 2017;(5):124–31. [Efremov E.A., Kasatonova E.V., Mel'nik Ya.I., Nikushina A.A. Isolated teratozoospermia: is there a role for antioxidant therapy? *Urologiya* = *Urology* 2017;(5):124–31. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2017.5.124-131.
14. Овчинников Р.И., Гамидов С.И., Попова А.Ю. и др. Причины репродуктивных потерь у мужчин — фрагментация ДНК сперматозоидов. Русский медицинский журнал 2015;23(11):634–8. [Ovchinnikov R.I., Hamidov S.I., Popova A.Yu. et al. Causes of reproductive losses in men is fragmentation of sperm DNA. *Russky meditsinsky zhurnal* = *Russian Medical Journal* 2015;23(11):634–8. (In Russ.)].
15. Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Даренков С.П. Прогностическая ценность показателя ДНК-фрагментации сперматозоидов в успехе программ вспомогательных репродуктивных технологий. Эмпирическая антиоксидантная терапия в коррекции ДНК-фрагментации на фоне патологического окислительного стресса эякулята. Экспериментальная и клиническая урология 2017;(3):70–7. [Korshunov M.N., Korshunova E.S., Darenkov S.P. Predictive value of DNA fragmentation index in sperm cells for the success of assisted reproductive techniques. Empirical antioxidant therapy for the correction of DNA fragmentation in the setting of pathological oxidative stress of the ejaculate. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* = *Experimental and Clinical Urology* 2017;(3):70–7. (In Russ.)].
16. Виноградов И.В., Виноградова Л.М., Базанов П.А., Юткин Е.В. Лечение мужского бесплодия, обусловленного высокой степенью фрагментации ДНК сперматозоидов. Проблемы репродукции 2014;20(3):67–72. [Vinogradov I.V., Vinogradova L.M., Bazanov P.A., Iutkin E.V. Treatment of male infertility due to sperm DNA fragmentation. *Problemy reproduktivnoy* = *Russian Journal of Human Reproduction* 2014;20(3):67–72. (In Russ.)].
17. Agarwal A., Rana M., Qiu E. et al. Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility. *Andrologia* 2018;50(11):e13126. PMID: 30569652. DOI: 10.1111/and.13126.
18. Roychoudhury S., Sharma R., Sikka S., Agarwal A. Diagnostic application of total antioxidant capacity in seminal plasma to assess oxidative stress in male factor infertility. *J Assist Reprod Genet*

- 2016;33(5):627–35. PMID: 26941096.
DOI: 10.1007/s10815-016-0677-5.
19. Алоян К.А., Матвеев А.В., Морев В.В., Корнеев И.А. Физиологические механизмы обеспечения подвижности сперматозоидов. Урологические ведомости 2013;3(4):14–9. [Aloyan K.A., Matveyev A.V., Morev V.V., Korneyev I.A. Physiology of sperm motility. Urologicheskie vedomosti = Urological Statements 2013;3(4):14–9. (In Russ.)].
20. Гамидов С.И., Попков В.М., Шатылко Т.В. и др. Место медикаментозной терапии в лечении мужчин с варикоцеле. Урология 2018;(5):114–21. [Gamidov S.I., Popkov V.M., Shatylko T.V. et al. The role of drug therapy in the management of varicocele. Urologiya = Urology 2018;(5):114–21. (In Russ.)].
DOI: 10.18565/urology.2018.5.114-121.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Вклад авторов

С.И. Гамидов: разработка дизайна исследования, лечение пациентов, наблюдение за пациентами, контакт с пациентами, сбор первичных данных, написание текста статьи;
А.Ю. Попова: разработка дизайна исследования, лечение пациентов, наблюдение за пациентами, контакт с пациентами, сбор первичных данных;
Н.Г. Гасанов: лечение пациентов, наблюдение за пациентами, контакт с пациентами, сбор первичных данных;
Р.И. Овчинников: лечение пациентов, наблюдение за пациентами, контакт с пациентами, сбор первичных данных;
Т.В. Шатылко: разработка дизайна исследования, обработка статистических данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

S.I. Gamidov: developing the research design, patient treatment, patient monitoring, contact with patients, primary data collecting, article writing;
A.Yu. Popova: developing the research design, patient treatment, patient monitoring, contact with patients, primary data collecting;
N.G. Gasanov: patient treatment, patient monitoring, contact with patients, primary data collecting;
R.I. Ovchinnikov: patient treatment, patient monitoring, contact with patients, primary data collecting;
T.V. Shatylko: developing the research design, statistical data processing, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.И. Гамидов/S.I. Gamidov: <https://orcid.org/0000-0002-9128-2714>
А.Ю. Попова/A.Yu. Popova: <https://orcid.org/0000-0003-1163-5602>
Н.Г. Гасанов/N.G. Gasanov: <https://orcid.org/0000-0003-4695-9789>
Р.И. Овчинников/R.I. Ovchinnikov: <https://orcid.org/0000-0001-8219-5216>
Т.В. Шатылко/T.V. Shatylko: <https://orcid.org/0000-0002-3902-9236>