

## ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ МИКРОНУТРИЕНТНОГО ДЕФИЦИТА КАК ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЭЯКУЛЯТА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ БЕСПЛОДИИ

© А.Ю. Цуканов, Д.А. Сатыбалдин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск

Для цитирования: Цуканов А.Ю., Сатыбалдин Д.А. Персонафицированная коррекция микронутриентного дефицита как лечебная тактика улучшения качества эякулята при идиопатическом бесплодии // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 143–150. <https://doi.org/10.17816/uroved102143-150>

Поступила: 10.03.2020

Одобрена: 17.04.2020

Принята к печати: 19.06.2020

**Введение.** Бесплодие в браке одна из ключевых медицинских проблем. Мужское бесплодие практически в 50 % случаев является причиной бесплодия в браке. Доля идиопатического мужского бесплодия составляет 30–40 %. **Материал и методы.** 157 пациентов с идиопатическим бесплодием рандомизированы на 2 группы. Основная группа (ОГ) ( $n = 82$ ): проводили коррекцию уровня микронутриентов при их дефиците назначением монокомпонентных препаратов в максимальных разрешенных суточных дозах. Контрольная группа ( $n = 75$ ) (эмпирическая терапия комплексными препаратами) была рандомизирована на подгруппу 1 (КП1) ( $n = 38$ ): применяли комплексные препараты с L-карнитином; и подгруппу 2 (КП2) ( $n = 37$ ): применяли комплексные поливитаминные препараты без L-карнитина. Для выявления дефицитов микронутриентов обследовали 93 здоровых добровольца, реализовавших фертильную функцию (их партнерши находились на III триместре беременности). **Результаты.** Определены дефициты микронутриентов: селен, цинк, витамины С и Е. Проведена коррекция в течение трех месяцев монокомпонентными препаратами. В ОГ положительная динамика была по всем параметрам спермограммы. В контрольных подгруппах не изменились объем эякулята, концентрация, общее количество сперматозоидов, выявлен прирост общей и прогрессивной подвижности. Доля нормальных сперматозоидов увеличилась в ОГ, КП1 и КП2 на 61,9, 28,6 (в сравнении с ОГ  $p < 0,01$ ) и 20,0 % (в сравнении с ОГ  $p < 0,001$ ) соответственно. Общая подвижность увеличилась: на 44,5, 24,5 (в сравнении с ОГ  $p < 0,05$ ), на 12,0 % (в сравнении с ОГ  $p < 0,001$ ) соответственно. Прогрессивная подвижность: на 60,4, 54,5 (в сравнении с ОГ  $p > 0,05$ ), 14,7 % (в сравнении с ОГ  $p < 0,001$ ) соответственно. В ОГ беременность наступила в 21,9, в КП1 — в 5,2 ( $p < 0,05$ ) и КП2 — в 2,7 % ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Персонафицированная коррекция дефицита микронутриентов с целью улучшения качества эякулята при идиопатическом мужском бесплодии явилась эффективной лечебной тактикой.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие; дефицит микронутриентов; фертильность; витамины; микроэлементы.

## PERSONIFIED CORRECTION OF MICRONUTRIENT DEFICIENCY AS A THERAPEUTIC TACTIC FOR IMPROVING THE QUALITY OF EJACULATE IN IDIOPATHIC INFERTILITY

© А.Ю. Tsukanov, D.A Satibaldin.

Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Omsk, Russia

For citation: Tsukanov AYU, Satibaldin DA. Personified correction of micronutrient deficiency as a therapeutic tactic for improving the quality of ejaculate in idiopathic infertility. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2020;10(2):143-150. <https://doi.org/10.17816/uroved102143-150>

Received: 10.03.2020

Revised: 17.04.2020

Accepted: 19.06.2020

**Introduction.** Marital infertility is one of the key medical problems. Almost 50% of infertility in marriage is caused by male infertility. The proportion of idiopathic male infertility is 30–40%. **Material and methods.** 157 patients with idiopathic infertility were randomized into 2 groups. The main group (MG) ( $n = 82$ ): conducted a correction of the level of micronutrients in case of their deficiency by the appointment of monocomponent drugs in the maximum permitted daily doses. The control group ( $n = 75$ ) (empirical therapy with complex drugs) was randomized to subgroup 1 (CG1) ( $n = 38$ ): complex preparations with L-carnitine were used; and subgroup 2 (CG2) ( $n = 37$ ): complex multivitamin preparations without L-carnitine were used. To identify micronutrient deficiencies, 93 healthy volunteers who realized a fertile function were examined (their partners were in the third trimester of pregnancy). **Results.** Deficiencies of micronutrients were determined: selenium, zinc, vitamins C and E. Correction was carried out for three months with monocomponent preparations. In the exhaust gas, there was a positive dynamics in all parameters of the spermogram. In the control subgroups the ejaculate volume, concentration, total sperm count did

not change, an increase in the general and progressive motility was revealed. The proportion of normal spermatozoa increased in MG, CG1 and CG2 groups by 61.9%, 28.6% (in comparison with MG  $p < 0.01$ ) and 20.0% (in comparison with MG  $p < 0.001$ ), respectively. Total mobility increased – by 44.5%, 24.5% (compared to MG  $p < 0.05$ ), by 12.0% (compared to exhaust gas  $p < 0.001$ ), respectively. Progressive mobility – by 60.4%, 54.5% (compared with MG  $p > 0.05$ ), 14.7% (compared with MG  $p < 0.001$ ), respectively. Pregnancy in MG was 21.9%, in CG1 – 5.2% ( $p < 0.05$ ) and CG2 – 2.7% ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** Personified correction of micronutrient deficiency in order to improve the quality of ejaculate in idiopathic male infertility was an effective therapeutic tactic. The results obtained suggest that this approach is more pathogenetically justified, which requires further study.

⊗ **Keywords:** male infertility; micronutrient deficiency; fertility; vitamins; trace elements.

## ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно примерно 15 % супружеских пар обращаются за медицинской помощью по поводу бесплодия в браке, при этом практически половина случаев бесплодного брака связана с мужским фактором [1]. В настоящее время различными экспертными группами опубликованы рекомендации по диагностике и лечению мужского бесплодия, при этом отсутствует единая стандартизация тактики ведения пациентов [2]. Среди причин, приводящих к мужскому бесплодию, рассматриваются сексуальные нарушения, инфекции урогенитального тракта, врожденные аномалии, варикоцеле, эндокринные причины, хронические заболевания, иммунологические факторы [3–5].

Несмотря на большое количество исследований и достижений в репродуктивной андрологии сохраняется высокая частота встречаемости идиопатического бесплодия, доля которого составляет 30–40 % [4, 6]. Эффективность эмпирической терапии идиопатического мужского бесплодия не превышает 30 % [7], в связи с чем поиск возможных причин и путей их устранения, приводящих к ухудшению качества эякулята, сохраняет свою актуальность.

В настоящее время значительная часть полученных данных свидетельствует о преобладающей роли оксидативного стресса в этиологии идиопатического мужского бесплодия [8, 9]. На фоне оксидативного стресса активируется перекисное окисление липидов плазматической мембраны сперматозоидов, повышается фрагментация ДНК сперматозоидов, что приводит к снижению скорости оплодотворения, частоты беременностей и нарушению эмбрионального развития [10, 11].

С возрастающим признанием роли оксидативного стресса в патофизиологии мужского бесплодия возросла и роль антиоксидантов как одного из вариантов лечения идиопатического мужского бесплодия [12]. Наиболее доказанным подходом

в лечении идиопатического мужского бесплодия является прием многокомпонентных биологически активных добавок. Считается, что многокомпонентный препарат более эффективен в терапии патоспермии благодаря синергетическому эффекту ингредиентов [6]. Основным их компонентом является L-карнитин — антиоксидант, поглощающий супероксидные анионы и пероксидные радикалы, ингибируя тем самым перекисное окисление липидов [13]. Благодаря возможности транспортировки жирных кислот в митохондрии L-карнитин влияет на энергетический обмен и подвижность сперматозоидов [14].

По данным ряда исследований, в основе оксидативного стресса лежит изменение среды обитания современного человека, образа жизни, характера питания и, как следствие, дефицит либо нарушение обмена витаминов и микроэлементов [15–17].

Увеличение доли мужского бесплодия происходит на фоне значительных изменений в характере питания современного мужчины: избыточная энергетическая ценность рациона при выраженном дефиците потребления витаминов, микроэлементов и пищевых волокон [18, 19]. В связи с этим мы высказываем предположение, что коррекция выявленных дефицитных состояний за счет восполнения недостатка конкретных веществ позволит обеспечить патогенетически обоснованное лечение и уйти от эмпирического лечения многокомпонентными препаратами.

*Цель исследования.* Оценить эффективность персонализированной коррекции дефицита микронутриентов при патоспермии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 157 мужчин в возрасте старше 18 лет (в среднем  $33,7 \pm 5,4$  года), предъявляющие жалобы на отсутствие детей в браке более 12 месяцев, при выявленной патоспермии в двух и более последовательных анализах эякулята,

проведенных с интервалом не менее чем две недели (ориентировались на лучшую из них) [3]. Все пациенты постоянно проживали на территории Омской области и дали согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии невключения в исследование: азооспермия; криптозооспермия; крипторхизм; инфекционный паротит в сочетании с орхитом в анамнезе; эндокринная патология, ассоциированная с мужским бесплодием; установленные генетические причины бесплодия; пиоспермия и/или клинически значимый рост микрофлоры в эякуляте; инфекции, передающиеся половым путем (анализ отделяемого из уретры методом полимеразной цепной реакции на *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus*, *Herpes Simplex* Type 1, 2); системные заболевания (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, системная красная волчанка); прием глюкокортикостероидов; пациенты с онкологическими заболеваниями; иммунная форма бесплодия, подтвержденная с помощью выполнения MAR-теста, а так же прием поливитаминовых и/или антиоксидантных препаратов в течение последних шести месяцев.

Участникам исследования определяли уровни содержания витаминов А, В<sub>9</sub>, D, Е, С в крови мето-

дом высокоэффективной жидкостной хроматографии и исследовали волосы на содержание селена и цинка методом атомно-адсорбционной спектрометрии.

Пациенты были рандомизированы в две группы. В основной группе ( $n = 82$ ) проводили персонализированную коррекцию уровней микронутриентов в соответствии с выявленными у пациентов их дефицитами (критически низким уровнем) путем назначения конкретных монокомпонентных препаратов в максимальных разрешенных суточных дозах (согласно официальной инструкции к препарату). В контрольной группе ( $n = 75$ ) проводили эмпирическую терапию комплексными препаратами, свободно реализуемыми в аптечной сети. Данная группа была, в свою очередь, дополнительно разделена на подгруппу 1 ( $n = 38$ ) — пациенты принимали комплексные препараты, содержащие L-карнитин, и подгруппу 2 ( $n = 37$ ) — пациенты принимали комплексные поливитаминовые препараты без L-карнитина в своем составе.

Курс лечения во всех группах составил 3 мес. [7]. Сравнительная характеристика групп представлена в табл. 1.

Статистических различий подгрупп 1 и 2 между собой, а также с основной группой не было выявлено. Кроме того, для выявления дефицитов (критически низкого уровня) конкретных микронутриен-

Таблица 1 / Table 1

### Характеристика пациентов основной и контрольной групп ( $n = 157$ )

#### Characterization of patients of the main and control groups ( $n = 157$ )

Исследуемый параметр	Основная группа ( $n = 82$ )	Контрольная группа ( $n = 75$ )	Уровень $p$
Возраст, лет	$33,6 \pm 5,2$ (33; 32,4–34,8)	$33,8 \pm 5,7$ (33; 32,5–35,1)	>0,05
Стаж бесплодия, лет	$3,4 \pm 2,2$ (3; 2,9–3,9)	$3,5 \pm 2,3$ (3; 2,9–4)	>0,05
Объем эякулята, мл	$3,3 \pm 1,4$ (3,1; 2,9–3,6)	$3,1 \pm 1,3$ (3; 2,7–3,4)	>0,05
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	$54,6 \pm 46,2$ (45; 44,5–64,8)	$62,5 \pm 49,5$ (46,1; 51,1–73,9)	>0,05
Общее количество сперматозоидов, млн	$152,0 \pm 117,9$ (135; 126,1–177,9)	$182,4 \pm 131,3$ (147,5; 152,1–212,6)	>0,05
Общая подвижность, %	$34,8 \pm 12,6$ (32; 32,0–37,5)	$35,5 \pm 10,1$ (39,6; 33,2–37,9)	>0,05
Прогрессивная подвижность, %	$21,2 \pm 8,8$ (19,8; 19,2–23,1)	$21,1 \pm 12,0$ (23; 18,4–23,9)	>0,05
Морфология, % по Крюгеру	$2,1 \pm 0,7$ (2; 1,9–2,3)	$2,3 \pm 0,9$ (3; 2,1–2,5)	>0,05

Примечание. Все значения представлены как среднее значение ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $m$ ) (медиана; 95 % доверительный интервал).

тов дополнительно было обследовано 93 здоровых добровольца, реализовавших свою фертильную функцию (на момент участия в исследовании их партнерши находились как минимум на III триместре беременности). При этом качество эякулята нарочито не оценивали, ставя во главу угла реализацию фертильного потенциала пары.

Эффективность проводимого лечения оценивали по двум критериям:

- улучшение качественных и количественных показателей эякулята (через 3 мес. от начала терапии);
- беременность супруги (наблюдение пары в течение 6 мес. от начала терапии).

Статистическую обработку результатов с применением непараметрических методов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. При статистическом анализе критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее,  $m$  — среднее отклонение.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования были определены критически значимые дефициты микронутриентов (табл. 2, 3).

Статистически значимые различия выявлены по селену, цинку, витаминам С и Е. Данный факт, безусловно, требует дальнейшего изучения, что не во-

шло в задачи текущего исследования. Отдельного комментария требует обнаруженное повышение уровня селена в волосах: это свидетельствует о повышенном уровне его метаболизации и выведения с целью компенсации повышенного поступления в организм ксенобиотиков, в том числе солей тяжелых металлов, и указывает на его пре- или дефицитное состояние [20].

Таким образом, пациентам были назначены одно или несколько из следующих веществ: витамин Е в дозе 100 мг 1 раз в день; витамин С в дозе 250 мг 2 раза в день; цинка пиколинат в дозе 22 мг 1 раз в день; селен в дозе 100 мкг 1 раз в день.

По завершении трехмесячного курса проведен анализ динамики показателей спермограммы пациентов основной и контрольной групп (табл. 4–6).

У пациентов основной группы положительная динамика зафиксирована по всем оцениваемым параметрам с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ), только по количеству сперматозоидов и объему эякулята степень достоверности была несколько ниже ( $p < 0,05$ ), что не снижает ценности полученных результатов. Большой интерес представляет сравнение этих изменений с контрольными подгруппами.

Так, в обеих контрольных подгруппах не отмечено изменений объема эякулята, концентрации и общего количества сперматозоидов, но выявлено статистически значимое увеличение общей

Таблица 2 / Table 2

**Сравнение уровня содержания микронутриентов в крови у пациентов, включенных в исследование, и здоровых добровольцев,  $M \pm m$**

**Comparison of micronutrient levels in patients included in the study and healthy volunteers,  $M \pm m$**

Исследуемый параметр	Участники исследования ( $n = 157$ )	Здоровые добровольцы ( $n = 93$ )	Уровень $p$
Витамин А, мкг/мл	$0,45 \pm 0,11$	$0,43 \pm 0,08$	$>0,05$
Витамин В <sub>9</sub> , нг/мл	$7,79 \pm 2,08$	$7,90 \pm 2,69$	$>0,05$
Витамин С, мкг/мл	$3,56 \pm 0,94$	$9,19 \pm 3,64$	$<0,001$
Витамин D, нг/мл	$24,0 \pm 7,78$	$25,3 \pm 9,78$	$>0,05$
Витамин Е, мкг/мл	$5,39 \pm 1,29$	$8,96 \pm 2,23$	$<0,001$

Таблица 3 / Table 3

**Сравнение уровня содержания металлов в волосах у пациентов, включенных в исследование, и здоровых добровольцев,  $M \pm m$**

**Comparison of the level of metals in patients included in the study and healthy volunteers,  $M \pm m$**

Исследуемый параметр	Участники исследования ( $n = 157$ )	Здоровые добровольцы ( $n = 93$ )	Уровень $p$
Селен, мкг/г	$1,11 \pm 0,20$	$0,99 \pm 0,29$	$<0,001$
Цинк, мкг/г	$160,91 \pm 36,93$	$184,42 \pm 43,56$	$<0,001$

Таблица 4 / Table 4

**Динамика показателей спермограммы пациентов основной группы (n = 82)****Dynamics of spermogram indicators of patients of the main group (n = 82)**

Показатель	До лечения	После лечения	Уровень p
Объем эякулята, мл	3,3 ± 1,4 (3,1; 2,9–3,6)	3,6 ± 1,0 (3,7; 3,4–3,9)	<0,05
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	54,6 ± 46,2 (45; 44,5–64,8)	60,0 ± 28,2 (56,8; 53,8–66,2)	<0,05
Общее количество сперматозоидов, млн	152,0 ± 117,9 (135; 126,1–177,9)	216,0 ± 104,7 (200; 193,8–239,8)	<0,001
Общая подвижность, %	34,8 ± 12,6 (32; 32,0–37,5)	50,3 ± 10,0 (49,5; 48,1–52,5)	<0,001
Прогрессивная подвижность, %	21,2 ± 8,8 (19,8; 19,2–23,1)	34,9 ± 12,9 (37; 32,0–37,7)	<0,001
Морфология, % по Крюгеру	2,1 ± 0,7 (2; 1,9–2,3)	3,4 ± 1,0 (3; 3,2–3,7)	<0,001

Примечание. Все значения представлены как  $M \pm t$  (медиана; 95 % доверительный интервал).

Таблица 5 / Table 5

**Динамика показателей спермограммы пациентов контрольной подгруппы 1 (n = 38)****Dynamics of spermogram indicators of patients in the control subgroup 1 (n = 38)**

Показатель	До лечения	После лечения	Уровень p
Объем эякулята, мл	2,9 ± 1,1 (2,9; 2,5–3,3)	3,2 ± 1,1 (2,8; 2,8–3,6)	>0,05
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	66,2 ± 47,8 (54,8; 50,5–81,9)	73,6 ± 52,8 (51,6; 56,2–90,9)	>0,05
Общее количество сперматозоидов, млн	190,6 ± 123,6 (168,4; 150,0–231,3)	253,1 ± 235,9 (187,7; 175,5–330,6)	>0,05
Общая подвижность, %	33,5 ± 10,3 (36,3; 30,0–36,9)	41,7 ± 15,4 (39,8; 36,7–46,8)	<0,05
Прогрессивная подвижность, %	19,1 ± 11,8 (22,0; 15,2–23,1)	29,5 ± 13,0 (31,5; 25,2–33,8)	<0,05
Морфология, % по Крюгеру	2,1 ± 0,9 (2; 1,8–2,4)	2,7 ± 0,9 (3; 2,4–3,0)	<0,05

Примечание. Все значения представлены как  $M \pm t$  (медиана; 95 % доверительный интервал).

Таблица 6 / Table 6

**Динамика показателей спермограммы пациентов контрольной подгруппы 2 (n = 37)****Dynamics of spermogram indicators of patients in the control subgroup 2 (n = 37)**

Показатель	До лечения	После лечения	Уровень p
Объем эякулята, мл	3,2 ± 1,5 (3,0; 2,7–3,7)	3,5 ± 1,6 (3,0; 2,9–4)	>0,05
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	58,7 ± 51,6 (46,1; 41,4–75,9)	67,6 ± 52,5 (40,8; 50,0–85,1)	>0,05
Общее количество сперматозоидов, млн	173,9 ± 139,9 (131,9; 127,2–220,6)	216,1 ± 177,3 (187,7; 157,0–275,3)	>0,05
Общая подвижность, %	37,6 ± 9,6 (41,7; 34,4–40,8)	45,2 ± 14,0 (43,8; 40,5–49,9)	<0,05
Прогрессивная подвижность, %	23,2 ± 12,0 (23,1; 19,2–27,2)	34,2 ± 12,3 (32,9; 30,0–38,3)	<0,01
Морфология, % по Крюгеру	2,5 ± 0,9 (3; 2,2–4)	3,2 ± 0,8 (3; 3,0–3,6)	<0,05

Примечание. Все значения представлены как  $M \pm t$  (медиана; 95 % доверительный интервал).

и прогрессивной подвижности, а также рост числа морфологически нормальных сперматозоидов.

Несмотря на наличие различий с исходным уровнем, интересно сравнение выраженности этих изменений в исследуемых группах. Эти изменения достаточно наглядны. Так, доля нормальных сперматозоидов по Крюгеру увеличилась у пациентов основной группы, 1-й и 2-й контрольных подгрупп соответственно на 61,9, 28,6 (в сравнении с основной группой  $p < 0,01$ ) и на 20,0 % (в сравнении с основной группой  $p < 0,001$ ).

Однонаправленные изменения зафиксированы и по показателю подвижности. У больных основной группы, 1-й и 2-й контрольных подгрупп общая подвижность увеличилась на 44,5, 24,5 (в сравнении с основной группой  $p < 0,05$ ) и 12,0 % (в сравнении с основной группой  $p < 0,001$ ) соответственно; прогрессивная подвижность также увеличилась — на 60,4, 54,5 (в сравнении с основной группой  $p > 0,05$ ) и на 14,7 % (в сравнении с основной группой  $p < 0,001$ ) соответственно.

Важно, что в основной группе беременность наступила в 18 парах (21,9 %) из 82, что достоверно чаще, чем в контрольной подгруппе 1 (2 случая (5,2 %) из 38 ( $\chi^2 = 3,94$ ,  $p < 0,05$ )) и подгруппе 2 (1 случай (2,7 %) из 37 ( $\chi^2 = 5,48$ ,  $p < 0,05$ )).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Не вызывает сомнений, что окислительный стресс играет важную роль в патофизиологии идиопатического мужского бесплодия [11]. Баланс активных форм кислорода и антиоксидантных систем устанавливает окислительно-восстановительный гомеостаз, необходимый для нормального функционирования сперматозоидов. Избыточная продукция активных форм кислорода снижает концентрацию антиоксидантов и приводит к развитию оксидативного стресса в сперме, рассматриваемого как один из основных факторов мужского бесплодия [6]. Базовые рекомендации по коррекции оксидативного стресса направлены, прежде всего, на устранение провоцирующих состояний: курения, ожирения, употребления алкоголя, гиподинамии, варикоцеле, инфекции органов репродуктивной системы, гонадотоксичной гипертермии [21]. Наиболее часто применяемым и обсуждаемым вариантом терапии мужского фактора бесплодного брака, в том числе и при идиопатическом бесплодии, является прием антиоксидантных препаратов [10, 12]. Данная группа лекарственных средств

имеет определенный уровень эффективности и лишена серьезных побочных эффектов [11]. При этом уровень активных форм кислорода в сперме не должен быть полностью подавлен, так как это может ухудшить капацитацию и гиперактивацию сперматозоидов [21].

В то время как существует обширный объем литературы о положительном влиянии пероральных антиоксидантов на параметры эякулята [6–9, 11–14, 16], некоторые авторы сообщают об отсутствии какого-либо доказанного положительного эффекта антиоксидантной терапии мужского бесплодия [21, 22]. Большинство опубликованных исследований не дает четких выводов относительно оптимального препарата [7, 23, 24]. На данный момент ни одно исследование не установило наилучший препарат, дозу и продолжительность терапии. В большинстве исследований оценен эффект действия препарата на показатели спермограммы, оценка же наступления беременности в браке зачастую не проводится [6]. Таким образом, до сих пор нет единого мнения о клинической эффективности антиоксидантной терапии при мужском бесплодии, в связи с чем сохраняется актуальность дальнейшего поиска возможных причин патоспермии и путей их коррекции.

Представленное исследование проведено с целью оценки эффективности персонализированной коррекции микронутриентного дефицита как лечебной тактики улучшения качества эякулята при идиопатическом бесплодии. Дефицит микронутриентов вызывает интерес в аспекте необходимости и оправданности приема тех или иных многокомпонентных антиоксидантных препаратов при проведении эмпирической терапии пациентов с мужским бесплодием. Такие препараты содержат ряд ингредиентов, связанных с антиоксидантной системой в целом [7, 14]. Однако, в виду технологических и законодательных особенностей, содержание каждого ингредиента в отдельности не высоко и ориентировано на нормы потребления здорового человека. В то время как мы имеем дело с человеком больным, с нехваткой совершенно конкретных микронутриентов (витаминов, металлов), и недостаточность эта может быть измерена. Это и было предпринято в нашем исследовании, причем с учетом географического фактора. Все участники исследования постоянно проживали на территории Омской области. Был выявлен достаточно узкий круг микронутриентов, нехватка которых была критически значима: селен, цинк, витамины С и Е.

В результате проведенного трехмесячного курса одним или несколькими монокомпонентными препаратами (решалось индивидуально) у пациентов основной группы получено статистически значимое (от  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$ ) улучшение всех параметров эякулята. Особенно ценно, что спонтанная беременность в течение полугода наблюдения наступила чаще именно в основной группе (в 21,9 %), чем в контрольных подгруппе 1 (2,7–5,2 %,  $p < 0,05$ ) и подгруппе 2 (1 случай (2,7 %) из 37 ( $\chi^2 = 5,48$ ,  $p < 0,05$ )).

В контрольных подгруппах тем не менее были обнаружены положительные изменения, но только в части подвижности и морфологии сперматозоидов без изменений в объеме и концентрации. Контрольные подгруппы были сформированы в стремлении учесть возможности приема как содержащих L-карнитин комплексов, так и не содержащих. Степень улучшения, хотя и была статистически достоверная, но в сравнении с основной группой менее выраженная. В основной группе улучшение качественных показателей отмечено в среднем в два и более раза по сравнению с исходными значениями, после приема L-карнитин-содержащих комплексов — на  $1/3-1/4$ ; после приема поливитаминных комплексов — на  $1/5-1/10$ .

Только по изменению прогрессивной подвижности сперматозоидов показатели у больных основной и контрольной 1-й подгруппы имели схожие результаты: улучшение на 60,4 и 54,5 % ( $p > 0,05$ ) соответственно. Известно, что L-карнитин играет ключевую роль в обеспечении сперматозоида энергией, необходимой для созревания и приобретения подвижности [6, 7]. Этим можно объяснить наблюдаемое нами увеличение прогрессивной подвижности. Таким образом, точечное, в соответствии с выявленным критическим дефицитом, восполнение уровня(ей) микронутриента(ов) позволяет восстановить физиологический процесс формирования сперматозоида, оказывая, тем самым, патогенетически обоснованное воздействие.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированная коррекция дефицита микронутриентов с целью улучшения качества эякулята при идиопатическом мужском бесплодии явилась эффективной лечебной тактикой. Полученные результаты позволяют предположить, что такой подход является более патогенетически обоснованным, что требует дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Корнеев И.А., Засеев Р.Д., Шевчук И.Г., Пелипейченко А.А. Распространенность инфекций, передающихся половым путем, у мужчин, состоящих в бесплодном браке // Урологические ведомости. — 2018. — Т. 8. — № 2. — С. 30–35. [Korneyev IA, Zaseev RD, Shevchuk IG, Pelipejchenko AA. Prevalence of sexually transmitted diseases among men from infertile couples. *Urologicheskie vedomosti*. 2018;8(2):30-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/uroved8230-35>.
2. Корнеев И.А., Засеев Р.Д., Исакова Э.В., и др. Оказание медицинской помощи с применением вспомогательных репродуктивных технологий у мужчин: обзор клинических рекомендаций и алгоритм маршрутизации пациентов // Проблемы репродукции. 2018;24(4):59–65. [Korneyev IA, Zaseev RD, Isakova EV, et al. Assisted reproductive techniques in men: review of clinical guidelines and workup algorithm. *Modern reproductive technologies*. 2018;24(4):59-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20182404159>.
3. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. — М.: Медфорум. 2017. — 544с. [Urologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Ed. by Y.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Y. Pushkar'. Moscow: Medforum; 2017. 544 p. (In Russ.)]
4. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. Sexual and Reproductive Health. Guideline of European Association of Urology. Guidelines. 2020.
5. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1520-1524. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.009>.
6. Arafa M, Agarwal A, Majzoub A, et al. Efficacy of Antioxidant Supplementation on Conventional and Advanced Sperm Function Tests in Patients with Idiopathic Male Infertility. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(3). <https://doi.org/10.3390/antiox9030219>.
7. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3: CD007411. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007411.pub4>.
8. Bui AD, Sharma R, Henkel R, Agarwal A. Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility. *Andrologia*. 2018;50(8): e13012. <https://doi.org/10.1111/and.13012>.
9. Wagner H, Cheng JW, Ko EY. Role of reactive oxygen species in male infertility: An updated review of literature. *Arab J Urol*. 2018;16(1):35-43. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2017.11.001>.
10. Aitken RJ, Koppers AJ. Apoptosis and DNA damage in human spermatozoa. *Asian J Androl*. 2011;13(1):36-42. <https://doi.org/10.1038/aja.2010.68>.
11. Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health*. 2014;32(1):1-17. <https://doi.org/10.5534/wjmh.2014.32.1.1>.

12. Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK, et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World J Mens Health*. 2019;37(3):296-312. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190055>.
13. Наумов Н.П., Щеплев П.А., Полозов В.В. Роль антиоксидантов в профилактике мужского бесплодия // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – Т. 20. – № 1. – С. 22–29. [Naumov NP, Scheplev PA, Polozov VV. The role of antioxidants in prevention of male infertility. *Andrology and Genital Surgery*. 2019;20(1):22-29. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-1-22-29>.
14. 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. – Т. 20. – № 1. – С. 91–98. [Gamidov SI, Popova AY, Gasanov NG, et al. Assessment of influence of "BESTFertil" supplement on semen analysis parameters, oxidative stress markers and sperm DNA fragmentation index in infertile males. *Andrology and Genital Surgery*. 2019;20(1):91-98. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-1-91-98>.
15. Wong WY, Thomas CMG, Merkus JMWM, et al. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril*. 2000;73(3):435-442. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00551-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00551-8).
16. Brody S.A. Мужское бесплодие и окислительный стресс: роль диеты, образа жизни и пищевых добавок // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. – Т. 15. – № 3. – С. 33–41. [Brody SA. Male factor infertility and oxidative stress: role of diet, lifestyle and nutritional supplements. *Andrology and Genital Surgery*. 2014;15(3):33-41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2014-3-33-41>.
17. Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):371-389. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx006>.
18. Турчанинов Д.В., Вильмс Е.А., Боярская Л.А., Турчанинова М.С. Воздействие питания и образа жизни на здоровье населения // Пищевая промышленность. – 2015. – № 1. – С. 8–11. [Turchaninov DV, Wilms EA, Boyarskaya LA, Turchaninova MS. The Impact Diet and Lifestyle on Public Health: Current Approaches to Assessment and Strategies for Prevention. *Pishchevaya promyshlennost'*. 2015;(1):8-11. (In Russ.)]
19. Юнацкая Т.А., Цуканов А.Ю., Турчанинов Д.В., и др. Особенности фактического питания и их связь с характеристиками эякулята у мужчин с идиопатическим бесплодием: потенциал алиментарной профилактики и коррекции // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98. – № 7. – С. 788–792. [Yunatskaya TA, Tsukanov AY, Turchaninov DV, et al. Features of actual nutrition and their relationship with characteristics of the semen indices in men with idiopathic infertility: the potential of alimentary prevention and correction. *Gig Sanit*. 2019;98(7):788-792. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-788-792>.
20. Губергриц А.Я., Линеvский Ю.В. Лечебное питание: Справочное пособие. 3-е изд. – Киев: Высшая школа, 1989. – 398 с. [Gubergrits AY, Linevsky YV. Lechebnoe pitanie: Spravochnoe posobie. 3<sup>rd</sup> ed. Kiev: Vysshaya shkola; 1989. 398 p. (In Russ.)]
21. Abad C, Amengual MJ, Gosalvez 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):211-216. <https://doi.org/10.1111/and.12003>.
22. Gharagozloo P, Gutierrez-Adan A, Champroux A, et al. A novel antioxidant formulation designed to treat male infertility associated with oxidative stress: promising preclinical evidence from animal models. *Hum Reprod*. 2016;31(2):252-262. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev302>.
23. Comhaire FH, El Garem Y, Mahmoud A, et al. Combined conventional/antioxidant "Astaxanthin" treatment for male infertility: a double blind, randomized trial. *Asian J Androl*. 2005;7(3):257-262. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7262.2005.00047.x>.
24. Zini A, Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? *Asian J Androl*. 2011;13(3):374-381. <https://doi.org/10.1038/aja.2010.182>.

## Сведения об авторах:

**Антон Юрьевич Цуканов** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и урологии ДПО. ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава РФ, Омск. E-mail: autt@mail.ru.

**Данияр Агыбаевич Сатыбалдин** — ассистент кафедры хирургических болезней и урологии ДПО. ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава РФ, Омск. E-mail: danijar87@mail.ru.

## Information about the authors:

**Anton Yu. Tsukanov** — Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases and Urology of Postgraduate Education. Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Omsk, Russia. E-mail: autt@mail.ru.

**Danijar A. Satibaldin** — Assistant of the Department of Surgical Diseases and Urology of Postgraduate Education. Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Omsk, Russia. E-mail: danijar87@mail.ru.