

Фармак & логия Фармак & терапия

Выпуск №2
2020



ISSN 2713-2129



ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ, ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ МУЖСКОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ БЕСПЛОДИИ

С.Н. Калинина, В.Ю. Старцев, П.С. Выдрин, С.А. Замятнин, И.С. Гончар
ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Адрес для переписки:

Калинина Светлана Николаевна, Kalinina_sn@mail.ru

Ключевые слова:

мужское бесплодие, патозооспермия, окислительный стресс, фрагментация ДНК спермы, Вирфертил, антиоксиданты, витамин D3.

Аннотация

Цель исследования – оценить клиническую эффективность применения и безопасность биологически активного комплекса Вирфертил в лечении репродуктивных нарушений, окислительного стресса у мужчин с идиопатическим бесплодием. Обследованы и пролечены 50 пациентов с мужским идиопатическим бесплодием, сперматологическими нарушениями, окислительным стрессом. Эффективность лечения оценивали по динамике спермограммы: изменению объема эякулята, концентрации, подвижности, морфологии сперматозоидов, уровню ДНК фрагментации сперматозоидов, а также уровню концентрации витамина D3 в сыворотке крови через 4 и 12 недель лечения.

Результаты проведенного исследования достоверно подтверждают, что комплекс Вирфертил повышает качество и фертильность спермы за счет снижения уровня повреждения ДНК сперматозоидов, способствует предотвращению окислительного стресса в ткани яичек, увеличивает концентрацию витамина D в крови и положительно влияет на капацитацию сперматозоидов. Полученные данные доказывают, что сбалансированный комплекс Вирфертил, в состав которого входит и витамин D, эффективен в лечении мужского идиопатического бесплодия, безопасен, не имеет побочных эффектов и может применяться не только в лечении сперматологических нарушений, окислительного стресса, дефицита и недостаточности витамина D у бесплодных мужчин, но и для профилактики нарушения фертильности при прегравидарной подготовке.

Для цитирования:

С.Н. Калинина, В.Ю. Старцев, П.С. Выдрин, С.А. Замятнин, И.С. Гончар/Лечение и профилактика репродуктивных нарушений, окислительного стресса при мужском идиопатическом бесплодии //Фармакология & Фармакотерапия. 2020/2. с. 72-80.
DOI 10.46393/2713-2129_2020_72-80

TREATMENT AND PREVENTION OF SPERM DISORDERS, OXIDATIVE STRESS IN MALE IDIOPATHIC INFERTILITY

S.N. Kalinina, V.Y. Startsev, P.S. Vydrin, S.A. Zamyatnin, I.S. Gonchar
FSBEI HPE North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov *Ministry of Health of Russia

Correspondence address:

Kalinina Svetlana Nikolaevna, Kalinina_sn@mail.ru

Key words:

male infertility, pathozoospermia, oxidative stress, sperm DNA fragmentation, Virfertil, antioxidants, vitamin D3.

Abstract

The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy and safety of the biologically active Virfertil complex in the treatment of reproductive disorders, oxidative stress in men with Idiopathic Infertility. 50 patients with male idiopathic infertility, spermatological disorders, oxidative stress were examined and treated. The effectiveness of treatment was assessed by the dynamics of spermogram: changes in ejaculate volume, concentration, motility, morphology of spermatozoa, the level of DNA fragmentation of sperm, as well as the level of vitamin D3 concentration in the blood serum after 4 and 12 weeks of treatment.

The results of the study reliably confirm that the Virfertil complex increases the quality and fertility of sperm by reducing the level of damage to the DNA of sperm cells, helps to prevent oxidative stress in the testicular tissue, increases the concentration of vitamin D in the blood and has a positive effect on sperm capacity. The data obtained prove that the balanced Virfertil complex, which also contains vitamin D, is effective in the treatment of male idiopathic infertility, is safe, has no side effects and can be used not only in the treatment of spermatological disorders, oxidative stress, vitamin D deficiency and deficiency in infertile men, but also for the prevention of impaired fertility during pregravid preparation.

For citation:

S.N. Kalinina, V.Y. Startsev, P.S. Vydrin, S.A. Zamyatnin, I.S. Gonchar/ Treatment and prevention of sperm disorders, oxidative stress in male idiopathic infertility/ Pharmacology & Pharmacotherapy. 2020/2.from. 72-80.
DOI 10.46393/2713-2129_2020_72-80

Введение

В настоящее время лечение мужского бесплодия остается актуальной проблемой современной медицины, влияющей на демографическую ситуацию в развитых странах. Она сложна и многогранна, недостаточно изучена, фактически является междисциплинарной и находится на стыке урологии, андрологии, микробиологии, эндокринологии, репродуктологии [1]. Брак считается бесплодным, если в течение года при обоюдном желании супругов без использования контрацепции не было достигнуто беременности. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота бесплодных браков в мире достигает 15–17%, в России – более 17,2%. Каждая 5-я супружеская пара имеет проблемы с зачатием в тот или иной период, а в половине случаев причиной бесплодия является мужской фактор [2]. В последнее время увеличивается количество супружеских пар, которые начинают заниматься вопросами репродукции после 30–40 лет. У мужчин в этом возрасте может возникнуть изменение нормального уровня половых и гонадотропных гормонов, выявляется андрогенодефицит, дефицит стероидного гормона витамина D, что приводит к ухудшению развитию яичек, сперматогенеза и фертильности эякулята [3,4].

Китайские ученые впервые ретроспективно изучили сперматологические показатели более 70 тысяч бесплодных мужчин за 7 лет и установили, что прогрессивная подвижность сперматозоидов ухудшается значительно раньше, чем их концентрация и общее число сперматозоидов, а значимые изменения они наблюдали в возрасте 28, 42 и 58 лет [5]. Эти авторы установили, что у 48% китайских пациентов показатели спермограммы находятся в пределах нормы, и считают, что в качестве лучшего предиктора фертильности следует рассматривать концентрацию сперматозоидов, а только потом подвижность, т.к. сниженная подвижность сперматозоидов влияет на успешность естественного зачатия.

За последние десятилетия, в разных странах мира, снижение рождаемости связывают с общим ухудшением качества спермы, особенно у возрастных мужчин [6]. В настоящее время считают, что в 40–60% и более случаев причины снижения фертильности спермы остаются неизвестными. Такое состояние относят к идиопатической форме бесплодия, при которой выявляют только патологическую спермограмму, а при комплексном объективном и лабораторном исследовании другие аномалии не определяют. Частота идиопатического мужского бесплодия в европейских странах находится в пределах 31–44% [7,8,9].

За последние десятилетия, в разных странах мира, снижение рождаемости связывают с общим ухудшением качества спермы, особенно у возрастных мужчин



К прогностически неблагоприятным факторам мужского бесплодия относят: длительность бесплодия, первичность или вторичность возникновения, нарушения спермограммы, поздний отцовский возраст и фертильность партнерши.

К основным причинам, приводящим к нарушению сперматогенеза относят: варикоцеле, инфекционные заболевания мочеполовой сферы, крипторхизм, гипогонадизм, генетические аномалии, изолированные нарушения состава семенной жидкости, хирургические вмешательства на мочеполовых органах, сексуальные и эякуляторные нарушения, злоупотребление алкоголем, тяжелые физические нагрузки, влияющие негативно на концентрацию, подвижность сперматозоидов.

До 50% случаев мужского бесплодия связывают с неспособностью мужского организма вырабатывать здоровую сперму, нарушением ее антиагглютинирующей активности, вызванные недостатком аминокислот, витаминов, коэнзимов и других биологически активных микронутриентов, а также с внешними воздействиями: интоксикациями, перегреванием, плохой экологией. Все вышеперечисленные факторы приводят к высокой степени повреждения ДНК сперматозоидов, окислительному стрессу и могут быть причиной частых (привычных) выкидышей у партнерши бесплодного мужчины. Если в эякуляте содержится более 30% сперматозоидов с фрагментированной ДНК, то зачатие маловероятно. В норме в эякуляте должно присутствовать не более 15 % сперматозоидов с фрагментированной ДНК [10,11].

Ученые из медицинского центра Уэйл Корнельского университета считают, что число повреждений ДНК сперматозоидов постепенно увеличивается по мере продвижения половых клеток от яичка к семявыносящему протоку. Самый высокий уровень фрагментации ДНК они отмечали у эякулированных сперматозоидов, причинами которых могли быть дефицит протаминов, окислительный стресс, апоптоз, нарушения замены гистонов на протамины в сперматиде, плохая упаковка хроматина, поздний отцовский возраст, увеличение срока воздержания бесплодных мужчин, травмы спинного мозга, лихорадка, гонадотоксиканты [12]. Эти авторы отметили, что сперматозоиды могут сохранять способность к оплодотворению несмотря на значительное число повреждений ДНК, но дальнейшее эмбриональное развитие может быть нарушено и может привести к потере беременности.

Согласно многочисленным данным, встречающимся в литературе, одним из патогенетических факторов риска снижения мужской фертильности является окислительный стресс, при котором нарушается баланс между свободными радикалами (гиперпродукция активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантами. Однако в настоящее время этот процесс рассматривают как следствие редокс-дерегуляции, приводящей в итоге к нарушению сперматогенеза и гибели сперматозоидов [13,14]. Антиоксидантная система семенных канальцев содержит в себе мелкие молекулы витаминов (токоферола, аскорбиновой кислоты, каротина), ферменты (глутатион пероксидазу, супероксид дисмутазу) и белки (лактоферрин, трансферрин, церулоплазмин) [15,16,17]. Процесс дерегуляции повреждает

дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) хромосом, клетки сперматогенеза, клетки яичек (Сертоли и Лейдига), плазматическую митохондриальную мембрану сперматозоидов, снижает их концентрацию, подвижность, изменяет их акросомальную реакцию, необходимую для пенетрации сперматозоидов в яйцеклетку, нарушает их оплодотворяющую способность (капацитацию). В результате усиливается выработка АФК в высоких концентрациях, что вызывает пережисное окисление липидов, белков, ферментов, ДНК, мутации, влияя на низкие показатели беременности и качество эмбрионов [18].

Согласно многочисленным данным, встречающимся в литературе, одним из патогенетических факторов риска снижения мужской фертильности является окислительный стресс, при котором нарушается баланс между свободными радикалами и антиоксидантами.

Главная роль в поддержании баланса и повышении мужской фертильности принадлежит антиоксидантам, которые нейтрализуют свободные радикалы, предотвращают или уменьшают окислительный стресс и уменьшают фрагментацию ДНК сперматозоидов [19].

Результаты Кокрейновского обзора и другие рандомизированные клинические исследования показали положительные эффекты от применения пероральной антиоксидантной терапии, в виде пищевых добавок (БАД) и доказали, что терапия цитратами, карнитинами, витаминами С и Е, цинком, коэнзимом Q10 способствует восстановлению нарушенной акросомальной реакции, улучшает параметры семенной жидкости и фертильность мужчин. Но в каких-то случаях приходится прибегать к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) и криоконсервации спермы [20,21]. Результаты исследований показали, что причиной идиопатического бесплодия является дефицит микроэлементов, витаминов, которые относят к нутрицевтикам (одна из подгрупп БАД, которые являются природными ингредиентами пищи). Однако важен характер питания и образ жизни, усиливающие окислительный стресс и нарушающие репродуктивную систему мужчин [22].

По данным M.G. Showell et al. (2014) эффективность антиоксидантных препаратов зависит от качественного и количественного состава, а также степени выраженности окислительного стресса и уровня АФК, развития окислительного стресса [23]. Этими же авторами проведено 48 исследований в общей популяции 4179 субфертильных мужчин, в которых сравнивали монокомпонентные и комбинированные антиоксидантные препараты с плацебо, отсутствием лечения и другим антиоксидантом. Было показано, что антиоксиданты эффективны в качестве преграды к подготовке субфертильных мужчин. Они считают, что антиоксиданты должны назначаться с определенной осторожностью. При выборе предпочтение должно отдаваться комбинированным препаратам с хорошей доказательной базой и дальнейшим их изучением.

Ранее в лечении мужского бесплодия, в том числе идиопатического, когда не было БАД, эмпирически назна-

чали: андрогены, гонадотропины, кломифен цитрат, тамоксифен, бромкриптин, альфа-блокаторы, системные кортикостероиды, которые были неэффективными [24]. В последние годы возрос интерес к БАД с антиоксидантным действием, как отечественным, так и зарубежным.

Недавно был опубликован обзор БАД с антиоксидантным действием и проведен анализ их составов и эффективности в лечении мужского бесплодия, в том числе идиопатического [25]. Было показано, что они способствовали повышению фертильности мужчин, практически не вызывая

побочных эффектов. В состав большинства БАД входят: L-карнитин, L-ацетилкарнитин, селен, цинк, витамины Е, С, В, фолиевая кислота, коэнзим Q10, цинк, эффективность которых была доказана клиническими исследованиями.

Получен положительный эффект в ряде клинических исследований у пациентов с мужским бесплодием и субфертильностью на фоне терапии комбинированным микронутриентом Профертил в течение 3 месяцев. Было отмечено более эффективное улучшение стандартных параметров спермы, чем в контрольной группе, получавшей монотерапию L-карнитином [26-29].

Большинство БАД в своем составе не содержат витамин D, дефицит которого негативно влияет на зачатие и мужскую фертильность. В большинстве стран мира и России у мужчин любого возраста, в том числе и репродуктивного, наблюдают недостаточность и дефицит витамина D, частота которого в европейских странах достигает 13-40% [30-32]. Витамин D отвечает за эндокринную, аутокринную, паракринную функции органов и систем, регулирует функцию яичка, гомеостаз кальция, фосфора костную систему [33].

Экспериментальными исследованиями установлено, что дефицит витамина D отрицательно влияет на сперматогенез, качество спермы и ухудшает развитие яичек [4,34]. Установлено, что витамин D оказывает биологические эффекты через связывания и активацию рецепторов витамина D (vitamin D receptor-VDR) и фермента (V24A), которые экспрессируются в зародышевых клетках яичка (Сертоли и Лейдига), сперматозоидах, эпителиальных клетках, которые способны осуществлять синтез и активацию витамина D, что может быть отличительным фактором спермы здоровых мужчин и при бесплодии [35]. Установлено, что уровни сывороточного 1,25-дигидрокси-витамина D3 при патоспермии достоверно были значительно ниже, чем у фертильных мужчин [36], и что у мужчин с дефицитом витамина D значительно снижены общая и прогрессирующая подвижность сперматозоидов [37, 38].

В клиническом исследовании после 6 месяцев приема витамина D у мужчин с олигоастенозооспермией и

Экспериментальными исследованиями установлено, что дефицит витамина D отрицательно влияет на сперматогенез, качество спермы и ухудшает развитие яичек

дефицитом витамина D наблюдали значительное улучшение средней концентрации и прогрессирующей подвижности сперматозоидов, а общая клиническая частота беременности составляла 8,33% [39].

Одним из новых БАД многокомпонентного состава является Европейский Вирфертил (ООО «СЭЛВИМ»). В его состав входят 11 активных компонентов (в составе Профертила 8 компонентов): L-аргинин, L-карнитин, коэнзим Q10, фолиевая кислота, селен, цинк, витамины E, C, B6, B12, а также витамин D3. Сбалансированный состав микронутриентов обеспечивает стимулирующее влияние на функцию предстательной железы (ПЖ) и качество спермы, улучшает процесс образования и созревания сперматозоидов, повышает концентрацию, подвижность и оплодотворяющую способность сперматозоидов, подавляет окислительный стресс и защищает клетки сперматогенеза от разрушительного действия свободных радикалов.

Цель исследования:

Оценить эффективность и безопасность Вирфертила в лечении репродуктивных нарушений, окислительного стресса у мужчин с идиопатическим бесплодием.

Материалы и методы:

Проведено открытое сравнительное исследование в консультативно-диагностическом центре урологической клиники Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, на базе медицинского центра «Дезир», СПб БУЗ «Центре планирования семьи и репродукции» с марта по сентябрь 2020 года.

В исследование включены 50 обследованных пациентов в возрасте от 25 до 45 лет (средний возраст 35 лет) с репродуктивными нарушениями, у которых при обследовании выявлена идиопатическая патоспермия и нарушение фертильности по ДНК-фрагментации сперматозоидов разной степени выраженности, не получавшие медикаментозной терапии по данной патологии.

Пациенты были разделены на 2 группы: основную и сравнения. В основной группе (n=25) пациенты получали Вирфертил по 1 таб/сут, а в группе сравнения (n=25) - Профертил по 1 капс/сут в течение 12 недель с учетом цикла сперматогенеза. Анализ спермограммы выполняли до лечения, через 4 и 12 недель от начала приема препаратов. Критерии включения:

- наличие в спермограмме олиго-, астено-, тератозоо спермии,
- концентрация сперматозоидов не ниже 10 млн/мл,
- отсутствие андрогенодефицита (<11 нмоль/л),
- снижение зрительной функции, клинических и лабораторных признаков воспалительных изменений репродуктивной системы.

Исключались пациенты с варикоцеле, гидроцеле и другими заболеваниями органов мошонки, другими формами бесплодия (MAR-test IgG <10%), гипогонадизмом, а также с органическими нарушениями репродуктивной системы, сахарным диабетом.

Всем пациентам проводили общеклиническое и лабораторно-инструментальное обследование репродуктивных органов, анализ спермограммы в соответствии с руководством ВОЗ 2010 г. с качественной и количественной оценкой состава, включая морфологию сперматозоидов (определение доли нормальных форм сперматозоидов по строгим критериям Крюгера).

Показатели фрагментации ДНК в сперматозоидах определяли на проточном цитофлуориметре «FACSCantoll» с использованием моноклональных антител методом TUNEL (фирмы «Roche»). В норме низкий риск нарушений фертильности составляет менее 15%, средний риск от 15 до 30% и высокий риск более 30%.

Исследование концентрации 25-OH витамина D3 (25-гидрооксикальциферола) в сыворотке крови выполняли на анализаторе Beckman Cou Dxl 800 Access. Референсные значения оптимального уровня витамина D3 в сыворотке крови находятся в пределах 30-100 нг/мл, уровень менее 20 нг/мл относят к дефициту витамина D, уровень 20-30 нг/мл соответствует недостаточности витамина D, уровень витамина D более 150 нг/мл считают проявлением токсичности.

Критерием эффективности проводимого лечения было улучшение параметров спермограммы или наступление беременности у партнерши пациента.

Для математической обработки данных использовалась программа Microsoft Excel 2013. Результаты были обработаны общепринятыми статистическими методами с вычислением среднего значения и ошибки, доверительного интервала при $\alpha=0,95$ ($p<0,05$). В целях проверки статистической значимости различий между выборками вычисляли t-критерий Стьюдента. Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ прикладной статистики SPSS 12.0.

Результаты.

До лечения пациенты обеих групп предъявляли жалобы на отсутствие беременности у жены (сексуальной партнерши) в течение от 1 до 3 лет и ухудшение показателей эякулята. До лечения при микроскопии нативного препарата секрета ПЖ и эякулята нами отмечено нормальное содержание лейкоцитов, но уменьшенное содержание лецитиновых зерен, что свидетельствовало о сниженной функциональной активности ПЖ.

На фоне проведенного лечения в группе пациентов, получавших Вирфертил, статистически значимо увеличился объем эякулята на 21,7 % через 4 недели и на 39,1 % через 12 недель лечения, что было статистически значимо ($p<0,05$) (таблица 1, рис. 1).

В группе пациентов, принимавших Профертил, объем эякулята увеличился в меньшей степени - на 4,2 % и на 12,5%, соответственно.

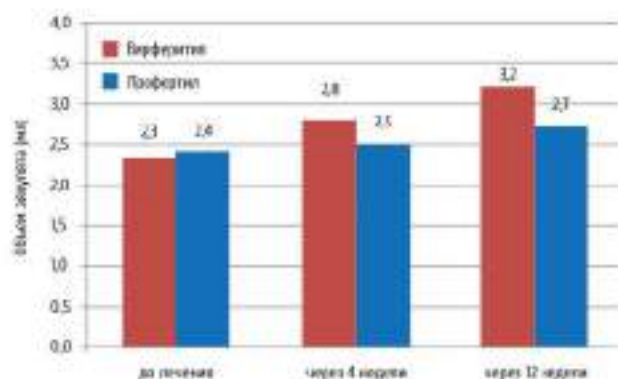
До лечения в обеих группах наблюдалось снижение концентрации и доли прогрессивно подвижных сперматозоидов. В основной группе после лечения средняя

Таблица 1.

Динамика сперматологических показателей, ДНК-фрагментация, витамина D3 у пациентов основной группы и группы сравнения (М±m)

Показатель	Норма ВОЗ 2010	Группа Вирфертил n=25			Группа Профертил n=25		
		до лечения	через 4 недели	через 12 недель	до лечения	через 4 недели	через 12 недель
Объем эякулята, мл	1,5 мл	2,3±1,4	2,8±1,3	3,2±1,4*	2,4±1,5	2,5±1,5	2,7±1,4
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	15 млн/мл	13,7±4,0	15,2±4,1	22,5±4,4*	14,1±4,2	14,8±4,2	18,1±4,3
Доля прогрессивно-подвижных сперматозоидов (категории A+B), %	> 32%	24,8±9,8	27,4±9,7	35,1±9,5*	24,1±9,9	26,8±9,8	31,9±9,7
Морфология нормальных форм сперматозоидов по Крюгеру, %	4 и более	4,0±2,7	4,2±2,7	8,1±3,6*	3,9±2,8	4,0±2,9	4,3±2,9
Степень фрагментации ДНК сперматозоидов, %	< 15%	16,8±7,1	15,1±6,8	8,8±4,7*	17,1±7,2	15,7±7,0	14,2±5,9
Концентрация 25-ОН витамина D (25-гидрооксикальциферол) в сыворотке крови	30-100 нг/мл	23,1±14,3	28,8±14,5	32,4±14,7	24,5±14,2	24,1±14,2	24,3±14,1

Примечание: * – достоверность различий с показателями до лечения p<0,05.

Рис. 1
Динамика измененной объема эякулята у пациентов обеих групп.

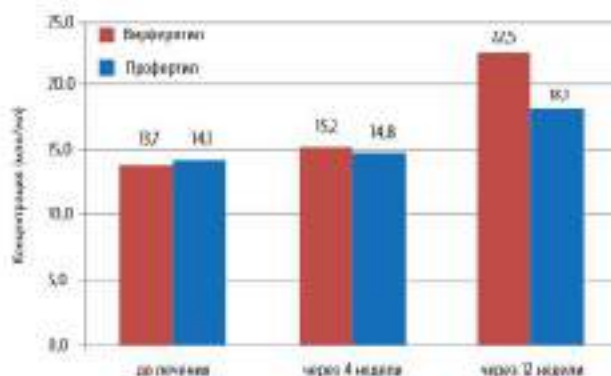
концентрация сперматозоидов увеличилась на 10,9 % через 4 недели и на 64,2 % через 12 недель ($p < 0,05$) (рис. 2).

В группе сравнения значительного повышения этого показателя не наблюдалось и динамика составила лишь 5,0% и 28,4%, но по среднему уровню достигла нормозооспермии.

Улучшение подвижности сперматозоидов было более выраженным у пациентов основной группы, получавшей Вирфертил, и доля прогрессивно-подвижных сперматозоидов возросла на 10,5% через 4 недели и на 41,5% через 12 недель ($p < 0,05$) (рис. 3).

Доля прогрессивно-подвижных сперматозоидов в группе сравнения изменялась медленно: на 11,2% и на 32,4%

соответственно. Доля пациентов с нормализацией показателя прогрессивно-подвижных сперматозоидов (категории A+B, <35%) через 12 недель лечения в основной группе была

Рис. 2
Динамика измененной концентрации сперматозоидов у пациентов обеих групп

большой и достигла 92% против 80% в группе сравнения, хотя различия не достигли статистической значимости.

В основной группе уровень сперматозоидов с нормальной морфологией по критерию Крюгера увеличился на 5% через 4 недели, а через 12 недель повысился в 2 раза до 8,1±3,6%, тогда как к группе сравнения прирост этого показателя составил 2,6 % и 10,3%, соответственно (рис. 4). Статистически значимые изменения процента

сперматозоидов с нормальной морфологией после 12 недель лечения отмечались только в группе пациентов, получавших Вирфертил ($p<0,05$).

До начала лечения в обеих группах определялся средний риск нарушений фертильности по фрагментации ДНК в сперматозоидах, который был выше 15%. Положительная динамика изменения степени фрагментации.

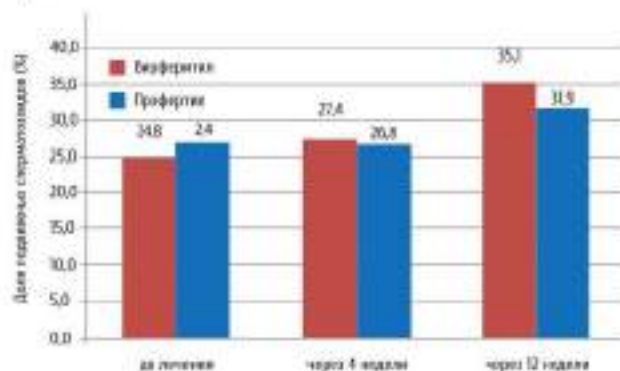


Рис. 3
Динамика изменений доли прогрессивно-подвижных сперматозоидов у пациентов обеих групп

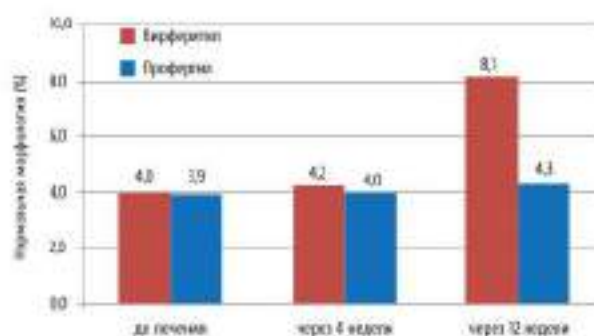


Рис. 4
Динамика изменений морфологии сперматозоидов по критерию Крюгера у пациентов обеих групп

ДНК сперматозоидов отмечалась в обеих группах пациентов. Так в группе, получавших Вирфертил, степень фрагментации ДНК уменьшилась через 4 недели до нижней границы нормы (на 10,1%), а через 12 недель лечения снизилась почти в 1,5 раза до $8,8\pm 4,7\%$ (на 47,6%) (рис. 5). В группе сравнения этот показатель уменьшился на 8,2% через 4 недели, и снизился до нормы (на 17,0%) после 12 недель лечения.

Однако статистически достоверная динамика степени фрагментации ДНК сперматозоидов через 12 недель после лечения отмечалась только в группе пациентов, получавших Вирфертил ($p<0,05$). Кроме того, доля пациентов с нормализацией степени фрагментации ДНК сперматозоидов ($<15\%$) через 12 недель лечения в основной группе превысила группу сравнения (84% против 76%), но результаты не получили статистической значимости. Т.е. на фоне лечения Вирфертилом дополнительно у 3 пациентов нормализовались ключевые показатели спермограммы.

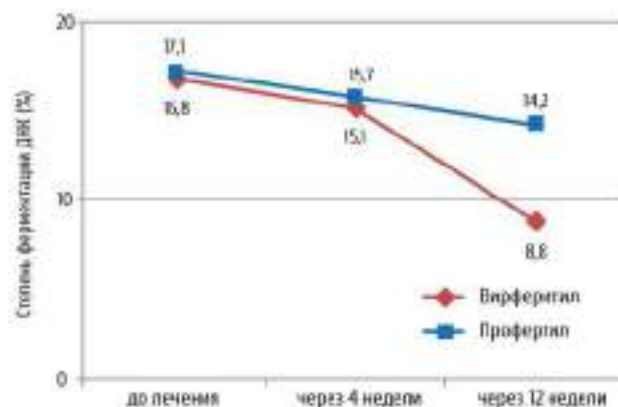


Рис. 5
Динамика изменений степени фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов обеих групп

Динамика изменений концентрации витамина D в обеих группах представлена в табл. 1 и рис. 3.

В группе пациентов, получавших Вирфертил, в состав которого входит витамин D, средняя концентрация его в сыворотке крови до начала лечения была снижена до $23,1\pm 14,3$ нг/мл, что свидетельствовало о недостаточности витамина D. После 4 недель лечения наблюдалось увеличение его концентрации до $28,8\pm 14,5$ нг/мл, а через 12 недель лечения витамин D повысился на 40% и достиг оптимального уровня $32,4\pm 14,7$ нг/мл ($p<0,05$) (рис. 6).

В группе пациентов, принимавших Профертил, также исходно была выявлена недостаточность витамина D, но существенной динамики средней концентрации на фоне лечения не произошло, и концентрация осталась сниженной до $24,3\pm 14,1$ нг/мл через 12 недель. У 4 пациентов с олигоастенотератозоспермией 1 и 2 групп при выраженном дефиците витамина D, его концентрация находилась в пределах от 10,9 до 20,1 нг/мл. Двум пациентам основной группы был увеличен прием Вирфертила до 2 таб/сут до конца лечения, и после 12 недель лечения уровень витамина D увеличился до нижних значений нормы. Таким образом, доля пациентов, достигших оптимального значения (30–100 нг/мл) в основной группе, составила 92% против 44% в группе сравнения ($p<0,05$).

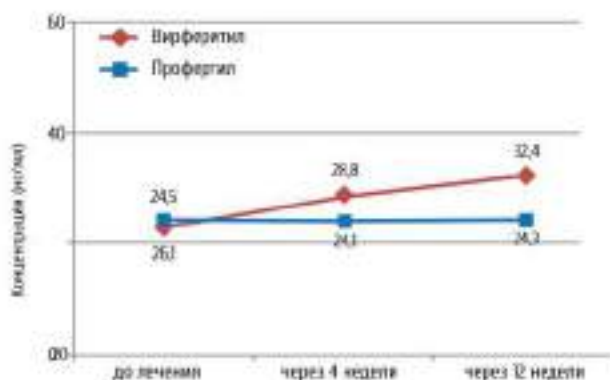


Рис. 6
Динамика концентрации витамина D (25-гидрооксикальциферола) в сыворотке крови у больных обеих групп

Таким образом, в результате 12 недельного курса лечения произошло значительное и более эффективное улучшение сперматологических показателей у пациентов, прошедших лечение Вирфертилом, в состав которого входит витамин D. У них наблюдалось увеличение объема эякулята, повышение концентрации и сперматозоидов с прогрессивным движением, увеличение количество сперматозоидов с нормальной морфологией, снижение степени высокого риска ДНК фрагментации сперматозоидов и повышение концентрации витамина D в сыворотке крови до оптимального уровня.

В группе пациентов, получавших Профертил, была отмечена меньшая эффективность вышеперечисленных стандартных параметров спермы и им рекомендовано включать в лечение витамин D, чтобы устранить его недостаточность. После лечения у жен двух пациентов основной группы наступила беременность. Ни у одного пациента в обеих группах не наблюдалось побочных реакций.

Заключение

В настоящем исследовании подтверждена эффективность и хорошая переносимость сбалансированного многокомпонентного комплекса Вирфертил, содержащего витамин D, в лечении идиопатического мужского бесплодия у пациентов с патоспермией и субфертильностью.

В результате курса лечения Вирфертилом в течение 12 недель снижался повышенный риск нарушения фертильности, оксидативный стресс, повреждения структуры ДНК сперматозоидов, улучшался процесс капацитации (проникновения сперматозоидов в яйцеклетку и ее оплодотворение), восстанавливалась концентрация сперматозоидов до нормазооспермии, увеличивалась прогрессирующая их подвижность, повышался процент морфологически нормальных форм сперматозоидов. Синергизм действия сбалансированных компонентов комплекса Вирфертил с витамином D положительно влиял не только на сперматогенез, но и на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему в целом.

Вирфертил безопасен, не имеет побочных эффектов, увеличивает вероятность успешного зачатия и нормального течения беременности у жен пролеченных пациентов, может быть рекомендован перед подготовкой к ВРТ, криоконсервации спермы.

Многокомпонентный комплекс Вирфертил можно рекомендовать для курсового лечения 2-3 раза в год у мужчин не только с идиопатическим бесплодием, но и с профилактической целью для поддержания у мужчин нормальной половой функции: репродуктивной, гормональной, копулятивной, иммунной, сосудистой.

Полученные данные доказывают, что сбалансированный комплекс Вирфертил, в состав которого входит и витамин D, эффективен в лечении мужского идиопатического бесплодия, безопасен, не имеет побочных эффектов и может применяться не только в лечении сперматологических нарушений, окислительного стресса, дефицита и недостаточности витамина D у бесплодных мужчин, но и для профилактики нарушения фертильности при прегравидарной подготовке.

Литература

1. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. 353 p.
2. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th ed. World Health Organization, 2010. 271p.
3. Макушин Д.Г., Белкина Л.В., Трухан Д.И. Роль и место нутрицевтиков в комплексной терапии идиопатического мужского бесплодия. *Consilium Medicum*. 2020;22(6):42-49.
4. Fu L, Chen YH, Xu S, Ji YL, Zhang C, Wang H, Yu DX, Xu DX. Vitamin D deficiency impairs testicular development and spermatogenesis in mice. *Reprod Toxicol*. 2017;73:241-249. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.06.047.
5. LI WN, Jia MM, Peng YQ, Ding R, Fan LQ, Liu G. Semen quality pattern and age threshold: a retrospective cross-sectional study of 71,623 infertile men in China, between 2011 and 2017. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):107. doi: 10.1186/s12958-019-0551-2.
6. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. 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
7. Micic S, Lalic N, Djordjevic D, Bojanic N, Bogavac-Stanojevic N, Busetto GM, Virmani A, Agarwal A. Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Andrologia*. 2019;51(6):e13267. doi: 10.1111/and.13267.
8. Клинические рекомендации. Мужское бесплодие. 2019. Российское общество урологов. 1-37с.
9. Гамидов С., Авакян А. Идиопатическое бесплодие у мужчин: эпидемиология, этиология, патогенез, лечение. *Врач*. 2013;7:2-4.
10. Колесникова Л. И., Колесников С. И., Мурашова Н. А., Баиро

- ва Т.А. Причины и факторы риска мужской инфертильности. Вестник РАМН. 2015;70(5):579–584.
- П. Тиктинский О.Л., Калинин С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. М.: МИА, 2010. 576 с.
12. Xie P, Keating D, Parrella A, Cheung S, Rosenwaks J, Goldstein M, Palermo GD. Sperm genomic integrity by TUNEL varies throughout the male genital tract. *J Urol*. 2020;203(4):802–808. doi:10.1097/JU.0000000000000659.
13. Peña EJ, O’Flaherty C, Rodríguez JMO, Cano FEM, Gaitskell-Phillips GL, Gil MC, Ferrusola CD. Redox regulation and oxidative stress: the particular case of the stallion spermatozoa. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(11):567. doi:10.3390/antiox8110567.
14. Villaverde AI, Netherton J, Baker MA. From past to present: the link between reactive oxygen species in sperm and male infertility. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(12):616. doi:10.3390/antiox8120616.
15. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В., Торопцева М.В. и соавт. Оксидантный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия. *Урология*. 2009;2:51–56.
16. Hampl R, Bbková P, Kand’ár R, Stápan J. Impact of oxidative stress on male infertility. *Ceska Gynekol*. 2012;77(3):241–245.
17. Alahmar AT. Role of oxidative stress in male infertility: an updated review. *J Hum Reprod Sci*. 2019;12(1): 4–18. doi:10.4103/jhrs.JHRS_150_18.
18. Lanzafame FM, La Vignera S, Vicari E, Calogero AE. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(5):638–659. doi:10.1016/j.rbmo.2009.09.014.
19. Gharagozloo P, Aitken RJ. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1628–1640. doi:10.1093/humrep/der132.
20. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD007411. doi:10.1002/14651858.CD007411.pub4.
21. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И. Антиоксидантная терапия мужского бесплодия как возможность улучшить исходы вспомогательных репродуктивных технологий. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;22:32–43.
22. Kumar R, Gautam G, Gupta MP. Drug Therapy for idiopathic male infertility: rationale versus evidence. *J Urol*. 2006;75:1307–12. doi:10.1016/j.juro.2006.06.006.
23. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD007411. doi:10.1002/14651858.CD007411.pub3.
24. Terai K, Horie S, Fukuhara S, Miyagawa Y, Kobayashi K, Tsujimura A. Combination therapy with antioxidants improves total motile sperm counts: a preliminary study. *Reprod Med Biol*. 2019;19(1):89–94. doi:10.1002/rmb2.12308.
25. Филиппова О.В. Антиоксиданты как способ повышения мужской фертильности. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(3):24–30.
26. Винаров А.З., Харчилава Р.Р., Л.Г. Сливак Л.Г., Гафаров Н.З. Опыт применения профертила при лечении мужского фактора бесплодия. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;53:40–43.
27. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Оптимизация клинического применения комплекса L-карнитина и ацетил-L-карнитина в современной фармакотерапии идиопатического мужского бесплодия. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;1:44–9.
28. Cheng JB, Zhu J, Ni F, Jiang H. [L-carnitine combined with coenzyme Q10 for idiopathic oligoasthenozoospermia: A double-blind randomized controlled trial]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2018;24(1):33–38.
29. Lipovac M, Bodner F, Imhof M, Chedrau P. Comparison of the effect of a combination of eight micronutrients versus a standard mono preparation on sperm parameters. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14:84. doi:10.1186/s12958-016-0219-0.
30. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. М., 2015.
31. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033–44. doi:10.3945/ajcn.115.120873.
32. Cito G, Cocci A, Micelli E, et al. Vitamin D and male fertility: an adapted review. *World J. Mens Health*. 2019. [Epub ahead of print].
33. De Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Garifalos F, Menafra D, Cariati F, Salzano C, Galdiero G, Piscopo M, Vece A, Colao A, Pivonello R. The role of vitamin D in male fertility: a focus on the testis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(3):285–305. doi:10.1007/s11154-017-9425-0.
34. Tartagni M, Matteo M, Baldini D, Tartagni MV, Alrasheed H, De Salvia MA, Loverro G, Montagnani M. Males with low serum levels of vitamin D have lower pregnancy rates when ovulation induction and timed intercourse are used as a treatment for infertile couples: results from a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13(1):127. doi:10.1186/s12958-015-0126-9.
35. Bøllehuus Hansen L, Lorenzen M, Bentin-Ley U, Nielsen JE, Krog H, Berg AH, Håkansson BS, Pedersen AM, Host T, Juul A, Jensen MB. Presence of the vitamin D inactivating enzyme CYP24A1 in human sperm and prediction of the success of intrauterine insemination: a prospective study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;191:10105353. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.04.002.
36. Zhu CL, Xu QF, Li SX, Wei YC, Zhu GC, Yang C, Shi YC. Investigation of serum vitamin D levels in Chinese infertile men. *Andrologia*. 2016;48(10):1261–1266. doi:10.1111/and.12570.
37. Jensen MB, Lawaetz JG, Andersson AM, Petersen JH, Nordkap L, Bang AK, Ekblom P, Juensen UN, Prætorius L, Lundstrøm P, Boujlida VH, Lanske B, Juul A, Jørgensen N. Vitamin D deficiency and low ionized calcium are linked with semen quality and sex steroid levels in infertile men. *Hum Reprod*. 2016;31(8):1875–1885. doi:10.1093/humrep/dew152.
38. Azizi E, Najli M, Shabani-Nashtaei M, Aligholi A, Najafi A, Amidi F. Association of serum content of 25-hydroxy vitamin D with semen quality in normozoospermic and oligoasthenoteratozoospermic men. *Int J Reprod Biomed*. 2018;16(11):689–696.
39. Wadhwa L, Priyadarshini S, Fauzdar A, Wadhwa SN, Arora S. Impact of Vitamin D supplementation on semen quality in vitamin D-deficient infertile males with oligoasthenozoospermia. *J Obstet Gynaecol India*. 2020;70(1):44–49. doi:10.1007/s13224-019-01251-1.