

Комплексное применение некоторых микронутриентов у мужчин с идиопатическими астенозооспермиями

А.С. Минухин, В.А. Бондаренко

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Обосновано комплексное применение некоторых микронутриентов, обладающих антиоксидантным и метаболическим действием, у мужчин с идиопатическими астенозооспермиями, находящихся в группе риска по развитию у них оксидантного стресса вследствие влияния негативных факторов. Показано, что применение комплексного средства Феролл в течение 75 дней приводит в большинстве случаев к нормализации параметров спермограмм у данного контингента больных.

Ключевые слова: оксидантный стресс, микронутриент, идиопатические астенозооспермии, негативные факторы, Феролл.

Данные литературы свидетельствуют о том, что у 15% супружеских пар, которые живут регулярной половой жизнью без предохранения, в течение одного года не наступает беременность. При этом приблизительно в половине случаев причиной бесплодия является нарушение сперматогенеза (6% случаев от общего числа супружеских пар) [1, 2].

Ряд авторов в настоящее время считают этиологию мужского бесплодия в некоторых случаях многофакторной. Основные причины, приводящие к бесплодию у мужчин [3–6]:

1. Негативное влияние химикатов, высоких температур, радиации, тяжелых металлов, эстрогенов, пестицидов.
2. Факторы образа жизни: курение, злоупотребление алкоголем, частая подверженность эмоциональным и физическим стрессам, избыточная масса тела, нерегулярное и несбалансированное питание.
3. Дефициты микронутриентов, обладающих антиоксидантными свойствами (витаминов А, Е, С, В₁₂ и микроэлементов: цинка (Zn), селена (Se)).
4. Варикоцеле.
5. Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), сопровождающиеся лейкоцитоспермией.
6. Воспалительные заболевания урогенитального тракта (простатит, везикулит, эпидидимит).
7. Гормональные нарушения.
8. Аутоиммунные и системные заболевания.
9. Возраст.

Причины, приводящие к формированию дефицита микронутриентов, принято разделять на первичные, когда дефицит является следствием недостаточного употребления их с пищей, и вторичные, к которым относят генетические факторы (полиморфизм и мутации генов), особенности нутриционных взаимодействий (микронутриент–микронутриент: цинк–медь, железо–магний, кадмий–цинк, цинк–витамин А), физиологические стрессы (заболевания, связанные с особенностями метаболизма микронутриентов: сахарный диабет, гипертензия), прием некоторых лекарств, а также влияние химикатов и токсикантов [7, 8].

Патофизиология мужского бесплодия объясняется каскадом молекулярных и биохимических процессов, которые

сопровождаются разрушением белков, перекисным окислением липидов, разрушением биомембраны сперматозоидов и их ДНК. Данные изменения проявляются в большинстве случаев изменением морфологии, подвижности и концентрации сперматозоидов. Нарушение баланса между окислительными процессами и процессами пероксидации в сперме приводит к метаболическим и функциональным нарушениям клеток герменативного эпителия, что может быть первичной причиной некоторых форм бесплодия, сопровождающихся увеличением уровней активных форм кислорода (АФК) в сперме. Данное состояние называется оксидантным стрессом (ОС), который отмечается у 25–40% бесплодных мужчин [9]. Накопление АФК сопровождается снижением антиоксидантных свойств спермы, что приводит к токсическим воздействиям на качественные и функциональные показатели спермы, в частности негативно отражается на подвижности сперматозоидов [9, 10]. Кроме того, в настоящее время ряд авторов в патогенезе формирования патоспермий отводят существенную роль нитрозативному стрессу как одной из разновидностей ОС, имеющей свои особенности, а именно увеличение количества активных форм азота, которые также обладают определенной токсичностью [11].

В поддержании процессов сперматогенеза важное значение имеет сбалансированное состояние про- и антиоксидантной систем, что обеспечивает метаболические процессы в сперме. Антиоксидантная система семенной жидкости представлена внеклеточными, мембранными и внутриклеточными антиоксидантами. К внеклеточным (эссенциальным) относят супероксиддисмутазу, каталазу и глутатион-пероксидазу (ГЛП). К внеклеточным относят витамин С, ураты, убиквинон, сульфгидрильные группы (протеины, глутатион), билирубин и витамин Е (токоферолы). К мембранным относят токоферолы, каротиноиды, трансферрин, церулоплазмин, гаптоглобин, гемопексин [12].

Наиболее важные антиоксиданты, играющие ключевую роль в защите сперматозоидов от ОС, представлены общей антиоксидантной способностью и включают следующие составляющие: супероксиддисмутазу, каталазу, ГЛП, селен и селенопротеины (такие, как фосфолипид гидроксипероксид ГЛП, глутатион-редуктаза), витамины А, С и Е, глутатион, спермин, тиолы, ураты, альбумин, таурин, гипотаурин, цинк и L-карнитин [13]. Некоторые авторы также отводят роль тиоредоксин-редуктазной системе, функционирование которой зависит от содержания селена, регулирующего ее активность [11].

Роль оксида азота (NO) в обеспечении репродуктивной функции у мужчин подтверждает проведенный анализ литературных источников, показавший его незаменимую физиологическую роль и в то же время патологическое влияние в случае его избытка на подвижность сперматозоидов и разрушение их ДНК [14]. В физиологических условиях синтез NO происходит из L-аргинина (условно незаменимой аминокислоты) под действием нейрональной, эндотелиальной и мак-

рофагальной NO-синтазы (в зависимости от месторасположения) с конечным образованием второго продукта – L-цитруллина.

Конститутивный NO представлен в двух изоформах (подобных эндотелиальному и мозговому), продуцируется непосредственно сперматозоидами, принимает участие в инактивации продуктов свободного окисления и ингибирует продукцию супероксиданиона [13]. Так, экспериментальные данные показали незаменимую роль NO в обеспечении фертильности у крыс [15]. Кроме того L-аргинин является биохимическим предшественником, необходимым для синтеза путресцина, спермидина и спермина [16, 17].

Селен – эссенциальный микроэлемент, который в форме селеноцистеина является неотъемлемой частью каталитического центра основного фермента антиоксидантной системы ГЛП, обеспечивающей инактивацию АФК. Экспериментальные данные показали, что у крыс отмечается дефект жгутиков в сперматиде и зрелых сперматозоидах при соблюдении диеты с низким содержанием селена. Кроме этого, было установлено, что дефицит селена приводит к специфическим ультраструктурным изменениям в сперматозоидах хвостовой части эпидидимуса, во флагеллярной и средней их части, а также к нарушению посттестискулярных процессов их созревания [18]. В настоящее время известно, что селен необходим для нормального развития тестикул и сперматогенеза у мышей и свиней, а селенодефицит ассоциируется с бесплодием у крыс, мышей, цыплят, свиней, овец. В исследовании было также установлено, что дефицит селена сопровождается значительным снижением активности ГЛП в крови и печени [19].

Селен обеспечивает мужскую фертильность [20]. В одном из исследований установлено, что концентрация селена в семенной жидкости положительно коррелирует с подвижностью сперматозоидов, а также с концентрацией тестостерона (Т), который, как известно, участвует в обеспечении сперматогенеза [21]. Диета с низким содержанием селена приводит к снижению всех показателей спермограммы у практически здоровых мужчин [22], а низкий уровень селена в сыворотке отмечается у мужчин с азоо- и олигозооспермией по сравнению с мужчинами с нормозооспермией [23, 24].

Согласно существующим Европейским рекомендациям по применению витаминов и минералов потребность взрослого человека в селене составляет 65 мкг/сут, а оптимальная концентрация в сыворотке крови – 115–120 мкг/л. В случае снижения его концентрации в крови ниже 50 мкг/л развивается селенодефицитное состояние вследствие активации процессов перекисного окисления липидов, обусловленного снижением активности ГЛП [25], что повышает вероятность развития патоспермий у мужчин. Эти данные являются актуальными в связи с проблемой низкого содержания селена в муке пшеницы северных и северо-западных регионов Украины [26].

Роль цинка заключается в участии в физиологических и биохимических механизмах сперматогенеза, а именно – в кислородном обеспечении сперматозоидов, ядерном уплотнении хроматина и его стабилизации, акросомальной реакции, акрозиновой активности, а также в стероидогенезе, синтезе Т и его конверсии в дигидротестостерон [27]. Цинк также участвует в различных этапах сперматогенеза. Во время инициации сперматогенеза он вовлекается в активность рибонуклеазы, непосредственно в период сперматогенеза участвует в созревании сперматозоидов, а на конечных этапах – в увеличении их подвижности [28].

L-карнитин является витаминоподобным природным соединением. Он секретируется клетками базилатеральной и люминарной мембраны канальцевого эпителия придатка яичка с последующим накоплением его в эпидидимальной жидкости. Существует прямая зависимость подвижности сперматозои-

дов от его концентрации. Он обеспечивает участие транспорта жирных кислот в митохондрии сперматозоидов (для использования их в качестве источника энергии) и бета-окисления в период посттестискулярного созревания сперматозоидов в придатке яичка. L-карнитин обладает выраженной антиоксидантной активностью, что проявляется в устойчивости к действию пероксида, препятствию к воздействию ОС на сперматозоиды. Также он участвует в нормализации акросомальной реакции, повышении ее индуцируемости и влияет на функциональные характеристики сперматозоидов [29].

Коэнзим Q10 (убихинон) – эндогенный антиоксидант. Обладает энергетизирующим свойством, играет ключевую роль в транспорте электронов в митохондриальной дыхательной цепи, что является стабилизирующим и защитным фактором мембраны и липопротеидов клеток от ОС в мужской репродуктивной системе, а также является биоэнергетической составляющей митохондрий для продвижения энергии в средней части сперматозоидов. Его уровни в сперме достоверно коррелируют с количественными показателями и подвижностью сперматозоидов [30].

Глутатион играет важную роль в формировании фосфолипид-гидропероксида ГЛП, фермента, присутствующего в сперматиде и играющего роль в формировании структуры средней части зрелых сперматозоидов [31].

Фолиевая кислота имеет важное значение в синтезе ДНК. Фолат – микроэлемент, являющийся незаменимым для процессов пролиферации. Принимает участие в биосинтезе нуклеотидов и S-аденозинметионина, который является донатором метила для большинства клеточных биохимических реакций, включая метилирование ДНК, а также эпигеномодификатором, вовлеченным в контроль геной экспрессии, импринтинг генов и в поддержание нормальной репродуктивной функции [32].

Витамин Е является неспецифическим стимулятором оси гипофиз–гонады, синергистом андрогенов, а также основным антиоксидантом мембраны сперматозоидов, предотвращающим процессы перекисидации. Он необходим для нормализации про- и антиоксидантного баланса семенной жидкости. В исследовании AGES было установлено, что наличие в диете витамина Е достоверно коррелирует с активной подвижностью сперматозоидов, а уровень его в семенной жидкости достоверно коррелирует с увеличением количества подвижных форм [33, 34].

В 25–75% случаев установить причину нарушения сперматогенеза не удается. Такое состояние определяется как идиопатическая патоспермия, одним из вариантов которой является астенозооспермия (АстЗС), диагностируемая в случае уменьшения количества подвижных и/или активно подвижных форм сперматозоидов [35].

При этом соответствующая терапевтическая практика не установлена, и в таких случаях, как правило, применяют эмпирическую терапию продолжительностью 3–6 мес с учетом полного 74-дневного сперматогенного цикла [36–39]. Одним из аспектов терапии, в частности ОС, у бесплодных мужчин наряду с исключением влияния токсикантов, курения, алкоголя, назначением антибиотиков при ИППП и хирургическим лечением варикоцеле, является назначение диеты [4]. В случаях установленного факта нерегулярного и несбалансированного питания, а также при наличии иных причин, потенциально вызывающих ОС и сопровождающихся повышенной потребностью в поступлении некоторых питательных веществ, можно говорить о целесообразности назначения диеты для профилактики дефицита некоторых микроэлементов и восполнения их повышенной потребности у мужчин с патоспермиями.

Одним из вариантов поддержания баланса микроэлементов, в частности обладающих антиоксидантными свой-

Соответствие суточной дозы компонентов препарата Феролл потребностям мужчин в микронутриентах

Микронутриент	Содержание в Феролле, мг	Суточная потребность, мг	Характеристика дозы
L-карнитин	440	300	Терапевтическая доза
L-аргинин	250	5000-6000	Профилактическая доза
Цинк	11,2	10-15	Суточная потребность
Селен	0,027	0,065	Профилактическая доза
Витамин Е	60	15	Терапевтическая доза
Глутатион	80	Нет данных	Эмпирическая терапия
Фолиевая кислота	0,4	0,2	Терапевтическая доза
Коэнзим Q10	15	30	Профилактическая доза
Экстракт корня солодки	400	-	Эмпирическая терапия

ствами, является добавление к диете комбинации различных микронутриентов: витамина Е, L-карнитина, L-аргинина, цинка, селена, коэнзима Q10, глутатиона и фолиевой кислоты, которые предотвращают поражение репродуктивных органов, обладающих высокой чувствительностью к повреждающему действию экологических, поведенческих, генетических факторов и процессов старения [38–43].

Все перечисленные выше микронутриенты входят в состав зарегистрированной отечественной диетической добавки к рациону Феролл (ООО «ЭЛИТ-ФАРМ», Украина). Кроме того, в данной добавке содержится экстракт корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*), лакрицы – многолетнего травянистого растения семейства бобовых. В состав данного средства входят минорные компоненты, которые обладают антиоксидантным действием. Высокоактивные гликозиды, глицирризин (глицирритиновая кислота по химическому строению близка к стероидным гормонам, обладает сильным противовоспалительным действием) и флавоноиды (ликвиритин и ликвиритозид), проявляющие выраженный спазмолитический эффект, маннит, усиливающий диурез, ситостерин, крахмал, сахароза и глюкоза, камедь, слизистые, горькие, белковые и пектиновые вещества, аскорбиновая кислота, минеральные соли, следы эфирных масел. Фармакологическая активность данного компонента проявляется в противовоспалительном и гормональном действии, угнетении роста вирусов, стрептококков и стафилококков, стимуляции образования интерферона, снижении уровня

эстрадиола [44, 45]. Его положительное влияние на подвижность спермиев у мужчин с АстЗС было установлено в исследовании *in vitro* [46].

В состав 1 капсулы препарата Феролл (500 мг) входят: L-карнитина L-тарtrat – 110 мг, экстракт корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*) – 100 мг, L-аргинин – 62,5 мг, витамин Е – 15 мг, L-глутатион – 20 мг, цинка аспарагинат (цитрат) – 10 мг (цинк – 2,8 мг), коэнзим Q10 – 3,75 мг, фолиевая кислота – 0,1 мг, селенит натрия – 0,015 мг (селена – 6,8 мкг). Рекомендуемая суточная доза препарата составляет 4 капсулы в день. Феролл принимают по 2 капсулы 2 раза в день (утром и вечером) во время приема пищи.

Соответствие доз суточным потребностям в микронутриентах и их характеристика приведены в табл. 1.

Таким образом, Феролл является сбалансированным по составу некоторых микронутриентов средством, обладающим антиоксидантным и метаболическим действием и может быть рекомендован мужчинам с идиопатическими АстЗС, находящимся в группе риска по формированию у них ОС, с лечебно-профилактической целью.

Цель исследования: изучить влияние препарата Феролл в течение 75 дней на динамику параметров спермограмм у мужчин с идиопатическими АстЗС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 25 мужчин в возрасте 23–39 лет, которые в течение года и более не могли за-

Таблица 2

Сочетание негативных факторов у мужчин с идиопатическими АстЗС

Негативный фактор	Абсолютное число наблюдений	%
Нерегулярное и несбалансированное питание	25	100
Эмоциональные и физические перегрузки	13	52
Курение	12	48
ИППП, сопровождающиеся лейкоцитоспермией	11	44
Избыточная масса тела	8	32

Таблица 3

Динамика параметров спермограмм и уровней Т в крови у мужчин с идиопатическими АстЗС под влиянием приема Феролла в течение 75 дней

Исследуемый параметр	До приема	По окончании приема	P
Объем эякулята, мл	3,4±0,2	3,9±0,2	>0,05
Количество сперматозоидов, млн/мл	32,0±2,2	37,7±2,3	>0,05
Подвижные формы сперматозоидов, %	33,2±1,6	46,2±1,5	<0,001
Активноподвижные формы сперматозоидов, %	21,3±1,5	33,2±1,2	<0,001
Патологические формы сперматозоидов, %	56,5±2,8	40,8±2,6	<0,001
Т, нмоль/л	15,9±0,9	17,4±0,7	>0,05

чать ребенка в браке при регулярной половой жизни без предохранения. Со стороны их супруг данные о нарушении у них репродуктивной функции отсутствовали. В соответствии с существующими рекомендациями всем мужчинам был поставлен диагноз идиопатической АстЗС [35].

У всех мужчин изучали особенности анамнеза, а именно: учитывали негативные факторы, потенциально способствующие формированию ОС. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по общеизвестной формуле: $ИМТ = \text{масса тела, кг} / \text{вес, м}^2$.

Андрологический статус изучали по общеизвестной методике [47]. Для изучения состояния предстательной железы и органов мошонки использовали метод УЗ-диагностики.

Диагностику ИППП осуществляли с помощью методов ПЦР, ИФА, микроскопии мазка и специфических посевов.

До и после окончания приема Феролла исследовали параметры спермограммы в соответствии с критериями ВОЗ (2010) [35], а также уровни Т в крови ИФА.

Следует также отметить, что никто из мужчин не принимал известные лекарственные препараты, обладающие супрессивным воздействием на сперматогенез [48].

Статистическую обработку полученных результатов динамики параметров спермограмм и уровней Т проводили при помощи t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные изучения анамнеза позволили установить у мужчин наличие двух и более факторов, потенциально приводящих к развитию ОС: несбалансированное и нерегулярное питание, частые физические и психоэмоциональные перегрузки, курение (10–20 сигарет в день), период после терапии ИППП, сопровождавшийся лейкоцитоспермией (до 1 года). Особенностью пищевого поведения было то, что у всех мужчин основной и, как правило, единственный прием пищи приходился на вечернее время суток (табл. 2).

Изучение андрологического статуса у мужчин позволило исключить у них гипогонадизм, варикоцеле, травматические и воспалительные заболевания мочеполовой системы. Результаты УЗ-диагностики подтвердили эти данные.

Результаты проведенного лабораторного исследования на наличие у них ИППП позволили исключить гонорею, трихомониаз, урогенитальный хламидиоз, урогенитальный микоплазмоз, урогенитальный уреоплазмоз и гарднереллез. Однако в течение последнего года 5 мужчин пере-

несли урогенитальный хламидиоз, 3 – урогенитальный микоплазмоз и 3 – урогенитальный уреоплазмоз, которые сопровождались лейкоцитоспермией (количество лейкоцитов более 1 млн в 1 мл эякулята) [35]. На момент начала приема Феролла этот показатель у всех мужчин соответствовал норме.

Результаты изучения ИМТ показали соответствие его нормативам у подавляющего большинства мужчин (18,5–25,0 кг/м²). Увеличение его более 25,0 отмечалось у 8 мужчин, что позволило установить у них избыточную массу тела.

Спустя 75 дней от начала приема Феролла нормализация всех параметров спермограммы отмечалась у 18 мужчин (72%). Возрастание процента подвижных и активно-подвижных форм сперматозоидов представлены в табл. 3. Следует отметить, что по окончании приема достоверно снизилось количество патологических форм сперматозоидов, а также увеличилось общее количество сперматозоидов, однако этот показатель существенно не отличался от показателей до начала приема Феролла. За все время приема средства случаев побочного действия установлено не было.

Анализ уровней Т в крови показал у всех пациентов отсутствие андрогендефицита ($T > 12,0$ нмоль/л). Следует также отметить, что уровень Т в крови после завершения приема Феролла несколько возрос, однако изменение средних величин гормона были недостоверны.

Таким образом, Феролл может быть рекомендован мужчинам с идиопатическими АстЗС, находящимся в группе риска по развитию ОС вследствие нерегулярного и несбалансированного питания, частых эмоциональных и физических перегрузок, излишней массы тела, перенесенных ранее ИППП и курения.

ВЫВОДЫ

1. Патопластическим фоном для развития идиопатических астенозооспермий у мужчин является нерегулярное и несбалансированное питание.
2. Феролл является сбалансированной по своему составу комбинацией микронутриентов, необходимых для поддержания антиоксидантных и метаболических процессов обеспечения сперматогенеза у мужчин.
3. Прием Феролла в течение 75 дней в большинстве случаев приводит к нормализации параметров спермограмм у мужчин с идиопатическими астенозооспермиями.

Комплексне застосування деяких мікронутрієнтів у чоловіків з ідіопатичними астенозоосперміями А.С. Мінухін, В.О. Бондаренко

Обґрунтовано комплексне застосування деяких мікронутрієнтів, що володіють антиоксидантною та метаболічною дією, у чоловіків з ідіопатичними астенозоосперміями, що знаходяться в групі ризику щодо розвитку у них оксидантного стресу внаслідок впливу негативних факторів. Установлено, що застосування комплексного засобу Феролл протягом 75 днів призводить у більшості випадків до нормалізації параметрів спермограм у даного контингенту хворих.

Ключові слова: оксидантний стрес, мікронутрієнт, ідіопатичні астенозооспермії, негативні фактори, Феролл.

Complex application of some micronutrients in men with idiopathic asthenozoospermias A.S. Minukhin, V.A. Bondarenko

Reasonably complex application of some micronutrients have antioxidant and metabolic action, in men with idiopathic asthenozoospermias, are at risk for the development of their oxidative stress due to the influence of negative factors. It is shown that the use of complex preparation Ferall within 75 days in most cases leads to the normalization of spermogram in this group of patients.

Key words: oxidative stress, micronutrients, idiopathic asthenozoospermias, negative factors, Ferall.

Сведения об авторах

Минухин Андрей Сергеевич – ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», 61002, г. Харьков, ул. Артема, 10; тел.: (050) 572-03-76, (057) 761-27-09. E-mail: Androgen_M@mail.ru

Бондаренко Владимир Александрович – ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», 61002, г. Харьков, ул. Артема, 10; тел.: (050) 163-54-49

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wong W.Y., Thomas C.M.G., Merkus J.M. et al. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors // *Fertility and Sterility*. – 2000. – Vol. 73, № 3. – P. 435–442.
2. Purvis K., Christiansen E. Male infertility: current concepts // *Ann. Med.* – 1992. – Vol. 24, № 4. – P. 258–272.
3. Hwang K., Walters R.C., Lipshultz L.I. Contemporary concepts in the evaluation and management of male infertility // *Nat. Rev. Urol.* – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 86–94.
4. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective // *Human Reproduction Update*. – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 243–258.
5. Begumi H., Moniruddin A.B.M., AHAR K. Environmental and nutritional aspect in male infertility // *J. Medicine*. – 2009. – Vol. 10. – P. 16–19.
6. Esteves S.A., Agarwal A. Novel Concepts in Male Infertility // *International Braz. J. Urol.* – 2011. – Vol. 37, № 1. – P. 5–15.
7. Mendiola J., Torres-Cantero A.M., Vioque J. et al. A low intake of antioxidant nutrients is associated with poor semen quality in patients attending fertility clinics // *Fertility and Sterility*. – 2010. – Vol. 93, Issue 4. – P. 1128–1133.
8. Nabil H., Moemen L.A., Abu Elela M.H. Studying the Levels of Malondialdehyde and Antioxidant Parameters in Normal and Abnormal Human Seminal Plasma // *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*. – 2008. – Vol. 2, № 3. – P. 773–778.
9. Cocuzza M., Sikka S.C., Athayde K.S. et al. Clinical Relevance of Oxidative Stress and Sperm Chromatin Damage in Male Infertility: An Evidence Based Analysis // *International Braz. J. Urol.* – 2007. – Vol. 33, № 5. – P. 603–621.
10. Pasqualotto F., Sharma R., Kobayashi H. et al. Oxidative stress in normospermic men undergoing infertility evaluation // *Journal of Andrology*. – 2001. – Vol. 22, № 2. – P. 316–322.
11. Fujii J., Iuchi Y., Matsuki S. et al. Cooperative function of antioxidant and redox systems against oxidative stress in male reproductive tissues // *Asian Journal of Andrology*. – 2003. – Vol. 5. – P. 231–242.
12. Sikka S. Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Andrology and Assisted Reproductive Technology // *Journal of Andrology*. – 2004. – Vol. 25, № 1. – P. 5–18.
13. Hammadeh M.E., Filippou A., Hamad F. Reactive Oxygen Species and Antioxidant in Seminal Plasma and Their Impact on Male Fertility // *International Journal of Fertility and Sterility*. – 2009. – Vol. 3, № 3. – P. 87–110.
14. Garg V., Garg S.P. Review Paper Role of Nitric Oxide in Male Infertility // *J. Indian Acad. Forensic Med.* – 2011. – Vol. 33, № 1. – P. 65–68.
15. Ratnasooriya W.D., Dharmasiri M.G., Wadsworth R.M. Reduction in libido and fertility of male rats by administration of the nitric oxide (NO) synthase inhibitor N-nitro-L-arginine methyl ester // *International Journal of Andrology*. – 2000. – Vol. 23, Issue 3. – P. 187–192.
16. Amiri I., Sheike N., Najafi R. Nitric oxide level in seminal plasma of fertile and infertile males and its correlation with sperm parameters // *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2006. – Vol. 14, № 4. – P. 197–202.
17. Eskiocak S., Gozen A.S., Taskiran A. et al. Effect of psychological stress on the L-arginine-nitric oxide pathway and semen quality // *Brazilian journal of medical and biological research*. – 2006. – Vol. 39. – P. 581–588.
18. Olson G.E., Winfrey V.P., Hill K.E. et al. Sequential development of flagellar defects in spermatids and epididymal spermatozoa of selenium-deficient rats // *Reproduction*. – 2004. – Vol. 127. – P. 335–342.
19. Combs G.F.Jr., Combs S.B. The Role of Selenium in Nutrition. San Diego: Academic Press; 1986.
20. Maiorino M., Flohe L., Roveri A. et al. Selenium and reproduction // *BioFactors*. – 1999. – № 10. – P. 251–256.
21. Akinloye O., Arowojolu A.O., Shittu O.B. et al. Selenium status of idiopathic infertile Nigerian males // *Biological Trace Element Research*. – 2005. – Vol. 104, № 1. – P. 9–18.
22. Hawkes W.C., Turek P.J. Effects of dietary selenium on sperm motility in healthy men (Article) // *Journal of Andrology*. – 2001. – Vol. 22, Issue 5. – P. 764–772.
23. Krsnjavi H., Grgurevic B.A., Beker D. et al. Selenium and fertility in men // *Trace Elements Med.* – 1992. – № 9. – P. 107–108.
24. Saxena R., Jaiswal G. Selenium and Its Role in Health and Disease // *Kuwait Medical Journal*. – 2007. – Vol. 39. – P. 10–18.
25. Авцын А.П. Недостаточность эссенциальных микроэлементов и ее проявление в патологии // *Архив патологии*. – 1990. – № 3. – С. 3–8.
26. Stabnikova O., Ivanov V., Larianova I. et al. Ukrainian dietary bakery product with selenium-enriched yeast // *LWT – Food Science and Technology*. – 2008. – Vol. 41, Issue 5. – P. 890–895.
27. Ebisch I.M.W., Thomas C.M.G., Peters W.H.M. et al. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility // *Human Reproduction Update*. – 2007. – Vol. 13, № 2. – P. 163–174.
28. Hidiroglou M., Knipfel J.E. Zinc in mammalian sperm: A review // *Journal of Dairy Science*. – 1984. – Vol. 67. – P. 1147–1156.
29. Виноградов И.В., Блохин А.В., Афанасьева Л.М. и др. Опыт применения L-карнитина в лечении секреторного бесплодия у мужчин (обзор литературы) // *Андрология и генитальная хирургия*. – 2009. – № 2. – С. 19–22.
30. Balercia G., Buldreghini E., Vignini A. et al. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial // *Fertility and Sterility*. – 2009. – Vol. 91, № 5. – P. 1785–1792.
31. Agarwal A., Prabakaran S.A. Mechanism, measurement, and prevention of oxidative stress in male reproductive physiology // *Indian Journal of Experimental Biology*. – 2005. – Vol. 43. – P. 963–974.
32. Landry M., Chan D., Martel J. et al. Folate Deficiency and Supplementation Result in DNA Methylation Defects in Sperm // *Biology of Reproduction*. – 2010. – Vol. 83. – P. 308.
33. Eskenazi B., Kidd S.A., Marks A.R. et al. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20, № 4. – P. 1006–1012.
34. Therond P., Auger J., Legrand A. et al. Alpha-Tocopherol in human spermatozoa and seminal plasma: relationships with motility, antioxidant enzymes and leukocytes // *Mol. Hum. Reprod.* – 1996. – Vol. 2. – P. 739–744.
35. Cooper T.G., Noonan E., von Eckardstein S. et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics // *Human Reprod. Update*. – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 231–245.
36. Cocuzza M., Agarwal A. Nonsurgical treatment of male infertility: specific and empiric therapy // *Biologics: Targets & Therapy*. – 2007. – Vol. 1, № 3. – P. 259–269.
37. Leifke E., Nieschlag E. Male infertility treatment in the light of evidence-based medicine // *Andrologia*. – 1996. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. 23–30.
38. Nieschlag E., Kamischke A. Empirical Therapies for Idiopathic Male Infertility // *Andrology*. – 2010. – Vol. 146, № 4. – P. 457–467.
39. Ghanem H., Shamloul R. An Evidence-Based Perspective to the Medical Treatment of Male Infertility: A Short Review // *Urol. Int.* – 2009. – Vol. 82. – P. 125–129.
40. Begum M.R., Miller D., Salam M.A. et al. Antibiotics and Micronutritional Blend to Enhance Fertility Potential in Male Having Abnormal Semen Parameters // *The Open Clinical Trials Journal*. – 2009. – Vol. 1. – P. 7–12.
41. Dohle G.R., Colpi G.M., Hargreave T.B. et al. EAU Guidelines on Male Infertility // *European Urology*. – 2005. – Vol. 48, Issue 1. – P. 703–711.
42. Sinclair S. Male Infertility: Nutritional and Environmental Considerations // *Altern. Med. Rev.* – 2000. – Vol. 5, № 1. – P. 28–38.
43. Shivhare S.C., Patidar A.O., Malviya K.G. et al. Management of Male Infertility by Neutraecutical: A Review // *Reserch journal of pharmacology and pharmacodynamics*. – 2011. – Vol. 3, Issue 1. – P. 10–14.
44. Мирошников В.М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии: Учебное пособие / В.М. Мирошников. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 240 с.
45. Современная фитотерапия / В.М. Булдаев, Е.В. Ших, Д.А. Сычев. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 144 с.
46. AL-Dujaily S.S., AL-Janabi A.S., Nori M. Effect of Glycyrrhiza extract on in vitro sperm activation of asthenospermic patients // *Journal of Babylon University*. – 2006. – Vol. 11, № 3. – P. 477–483.
47. Демченко А.Н. Клиническая диагностика и терапия мужского прегубертатного гипогонадизма: Метод. Рекомендации. – Х., 2000. – 16 с.
48. Amadi C.N., Siminialayi I.M., Orisakwe O.E. Male infertility and herbal supplementation: an update // *Pharmacologia*. – 2011. – Vol. 2, № 11. – P. 323–348.

Статья поступила в редакцию 18.12.2014