

Проблемы идиопатического мужского бесплодия

И.И. Горпинченко, К.Р. Нуриманов, Т.В. Порошина, В.С. Савченко, Г.Н. Дранник

ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

В статье представлен анализ эффективности методов лечения мужского идиопатического бесплодия.

Цель исследования: оценить связь показателей спермограммы, цитокинов ТНФ- α и ТФР- β 1, антиоксидантных свойств эякулята при мужском идиопатическом бесплодии, а также динамики состояния фертильности под влиянием антиоксидантных средств.

Материалы и методы. В исследование были включены 32 пациента с идиопатическим бесплодием в возрасте 18–45 лет. Изучали динамику показателей спермы (в том числе ее антиоксидантных свойств – НСТ-тест) и цитокинов эякулята (ТНФ- α , ТФР- β 1) под влиянием приема препарата Новофертил в течение 6 мес (по 1 капсуле 2 раза в день).

Результаты. Наблюдали статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение подвижности сперматозоидов и количество живых сперматозоидов, связь между показателями НСТ-теста и подвижностью сперматозоидов, НСТ-теста и количеством живых сперматозоидов. Иммунологические отклонения в динамике не изменились.

Заключение. Антиоксидантные средства подтвердили эффективность при мужском идиопатическом бесплодии.

Ключевые слова: идиопатическое бесплодие, антиоксиданты, цитокины, лечение.

Решение проблемы мужской субфертильности имеет большое социально-экономическое значение, особенно для государств с низкой рождаемостью. Известно, что мужской фактор бесплодия встречается у 50% пар с проблемой зачатия [1]. Полное диагностическое обследование позволяет выявить наиболее изученные причины мужского бесплодия [2]. Однако примерно в 30% случаев устанавливается диагноз мужского идиопатического бесплодия [1]. Идиопатическое бесплодие диагностируют в случае уменьшения общего количества и концентрации, показателей подвижности и процента морфологически нормальных сперматозоидов при отсутствии установленной этиологии. Распространенность идиопатического бесплодия уменьшается в связи с большим пониманием механизмов развития бесплодия и установлением его причин.

Важным фактором в выборе тактики лечения бесплодия является заинтересованность большинства пациентов в естественном зачатии, несмотря на успехи искусственного оплодотворения. Кроме того, потребность в медикаментозном лечении связана и с тем, что оно зачастую обходится дешевле, чем искусственное оплодотворение.

Специфические средства лечения используются при выяснении этиологии бесплодия: различных форм гипогонадизма, ретроградной эякуляции, варикоцеле, наличия антиспермальных антител и т.п. [3]. Для лечения идиопатического бесплодия предложены неспецифические (гормональные и негормональные) методы лечения [4, 5]. В общем, это те же средства, которые применяются при выявленной конкретной причине только с меньшей уверенностью в эффекте. Кроме того, можно предположить, что при наличии специфической причины бесплодия отсутствие эффекта от соответствующего лечения объясняется наличием сочетанной неизвестной (идиопатической) причины.

Дальнейшее понимание природы нарушения мужской фертильности будет неизбежно уменьшать долю идиопатического бесплодия. Так, развитие технологии анализа ДНК показало, что около 20% бесплодных мужчин, у которых ранее диагностировали идиопатическое бесплодие, имеют генетические причины. И возможности этих исследований не исчерпаны. Предполагается, что только исследование генома в целом с учетом сперматогенных генов, полигенных моделей и регуляторных элементов позволит получить полную картину генетически обусловленного бесплодия, а возможно, и его лечения [6].

В последние годы доказано негативное влияние свободных радикалов на показатели эякулята. Известно, что активные формы кислорода играют основную роль в процессах капилитации и акросомальной реакции [7]. Однако, несмотря на то, что нормальное функционирование сперматозоидов, требует присутствия физиологических количеств активных форм кислорода, окислительный стресс оказывает отрицательное влияние на сперматогенез и фертильность в целом. Активные формы кислорода, генерируемые в том числе и сперматозоидами, в избыточном количестве могут инициировать нарушения в сперматозоидах путем индукции оксидативного повреждения клеточных липидов, протенинов и ДНК. Образование активных форм кислорода в эякуляте мужчин с олигозооспермией значительно выше, чем у здоровых доноров [8]. В частности, в сперме мужчин с варикоцеле, идиопатическим бесплодием, простатитом их содержание значительно превышает норму [9, 10].

В норме сперматозоиды защищены от окислительного стресса ферментами антиоксидантной системы, которая включает в себя супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, а также ряд эндогенных антиоксидантов (альбумин, глутатион, пируват, витамины Е и С). Защитные способности семенной плазмы имеют значительные индивидуальные колебания [11].

При бесплодии наблюдается не только увеличение содержания АФК, а и угнетение антиоксидантной системы [12].

Молекулярной основой лечебного действия антиоксидантных средств является защита структурных молекул сперматозоидов, в частности, ДНК. Всего за 2 мес приема витаминов С и Е по 1 г в день позволяют снизить индекс ДНК фрагментации с $22,1 \pm 7,7$ до $9,1 \pm 7,2$ ($p < 0,05$) [13].

Неоднократно было показано, что положительное влияние антиоксидантных средств на окислительно-восстановительный баланс проявляется увеличением вероятности зачатия. Так, применение коэнзима Q_{10} [14], ликопина [15], L-карнитина [16], витамина Е [17], комбинации селена и витамина Е [18] значимо увеличивали шансы естественного зачатия. Кроме того, в более тяжелых случаях нарушениях показателей эякулята для увеличения эффективности экстракорпорального оплодотворения успешно применяли L-карнитин, витамины С и Е [19, 20].

Кроме улучшения общей антиоксидантной активности и акросомальной реакции под воздействием антиоксидантов (коэнзим Q_{10} и пентоксифилин) наблюдали соответственное уменьшение концентрации ФСГ [21, 22] и содержания лейко-

цитов [23]. Достаточно подробно изучено влияние антиоксидантных средств на отдельные показатели спермограммы. Так, в результате 26-недельного применения коэнзима Q_{10} наблюдалось статистически значимое ($p=0,005$) увеличение концентрации сперматозоидов в основной группе ($28,7\pm 4,6\times 10^6/\text{мл}$ при норме ВОЗ более $15\times 10^6/\text{мл}$ (2010) по сравнению с группой контроля ($16,8\pm 4,6\times 10^6/\text{мл}$) [22]. Подобные результаты наблюдались при ежедневном применении сочетания кломифена цитрата (25 мг) и витамина Е (400 мг) в течение 6 мес.

Значимое улучшение подвижности при приеме антиоксидантного комплекса наблюдалось через 3 мес. При этом общая подвижность увеличилась с $23,2\pm 17,3\%$ до $33,4\pm 23,2\%$, $p=0,008$ (норма ВОЗ более 40%), а прогрессивная подвижность с $15,7\pm 12,6\%$ до $22,6\pm 18,0\%$, $p=0,024$. Применение в течение 3 мес комбинации L-карнитина и витамина Е позволила увеличить подвижность с $28,6\pm 9,2\%$ до $45,4\pm 11,1\%$ [17]. Подобный успех наблюдался после 6 мес приема 200 мг коэнзима Q_{10} [24].

При бесплодии, в том числе идиопатическом, наиболее часто выявляют нарушение морфологии сперматозоидов. Витамины Е и С, селен, коэнзим Q_{10} , L-карнитин, цинк, лактоферрин, пикнодженол в составе различных диетических добавок значительно улучшают морфологические характеристики спермы. Однако эффект в отношении улучшения морфологии выражен недостаточно. Например, в исследовании, включавшем 228 пациентов [22] коэнзим Q_{10} (в дозе 200 мг в сутки) в течение 6 мес увеличил ($p<0,001$) содержание морфологически нормальных сперматозоидов по сравнению с плацебо. Хотя представленные авторами данные вызывают сомнения в практической ценности этого улучшения: является ли убедительным превосходство показателей в основной группе ($17,6\pm 4,4\%$) и группе плацебо ($14,8\pm 4,1\%$). В исследованиях с малым числом участников ($n=13$) [25] даже более выраженное увеличение содержания морфологически нормальных сперматозоидов ($43\pm 7,87\%$ до лечения против $66,7\pm 4,77\%$ после лечения) также не вызывают полной уверенности в надежном эффекте.

Мета-анализ клинических испытаний препаратов ФСГ в лечении мужского идиопатического бесплодия, который включал данные 15 контролируемых клинических исследований (614 пациентов, получавших препараты ФСГ и 661 пациент, который не получал лечения или получал плацебо), показал увеличение вероятности зачатия, как результат стимуляции сперматогенеза. В исследованиях посвященных увеличению вероятности спонтанного оплодотворения ($n=9$), показано значимое увеличение отношения шансов 4.5 (ДИ: 2.17–9.33). Показано увеличение вероятности оплодотворения в результате экстракорпорального оплодотворения отношения шансов 1.60 (ДИ: 1.08–2.37).

В одиннадцати исследованиях изучалось качество спермы после лечения препаратами ФСГ. Было установлено значительное увеличение концентрации сперматозоидов ($2,66$ млн/мл, ДИ: 0,47–4,84). При этом значимых изменений концентрации сперматозоидов с прогрессивной подвижностью не произошло ($1,22\times 10^6/\text{мл}$, ДИ: 0,07–2,52). В трех исследованиях оценивали объем яичек и показали незначимое его увеличение у мужчин, получавших препараты ФСГ ($1,35$ мл, ДИ: 0,44–3,14).

При этом авторы мета-анализа обращают внимание на разнородность включенных исследований и отсутствие четких критериев назначения препаратов ФСГ рекомендуют применять препараты ФСГ при идиопатическом бесплодии с осторожностью [26].

Также как и гонадотропины, препараты гонадотропин-релизинг-фактора достаточно эффективны при гипогонадотропном гипогонадизме, однако уверенности в успешном применении при идиопатическом бесплодии нет [27, 28].

Ингибитор ароматазы (тестолактон) при идиопатическом мужском бесплодии не показал улучшения показателей спермы [29], а был эффективен только при гипогонадизме [30].

Попытки мета-анализа клинических исследований, посвященных применению тамоксифена, при идиопатическом бесплодии также дают противоречивые результаты, указывающие как на эффективность препарата, так и на его бесполезность [31–33].

Несомненно, интересными маркерами мужского бесплодия можно назвать цитокины крови и эякулята [34, 35]. С ними связана функция клеток Сертоли и Лейдига, гематотестикулярного барьера, сперматогенеза, активности рецепторов тестостерона и тестостеронотенеза. Установлено, что концентрации ТНФ- β 1, ИЛ-10, ИЛ-18, ИФН- γ в крови значительно повышены при идиопатическом мужском бесплодии. Кроме того, у этих мужчин в крови значительно снижен уровень ИЛ-1 β , а уровень ИФН- γ увеличен в семенной плазме по сравнению со здоровыми донорами [36].

Таким образом, в структуре мужского бесплодия идиопатические формы занимают не менее 30%. Прогресс в изучении причин, нарушающих сперматогенез и снижающих оплодотворяющую способность эякулята, выделение новых вариантов бесплодия будет способствовать уменьшению доли идиопатических форм. Данные о попытках применения различных препаратов для улучшения показателей спермограммы у мужчин с идиопатическим бесплодием нуждаются в накоплении и тщательном анализе с позиций доказательной медицины [37].

Цель исследования: оценить связь показателей спермограммы, цитокинов ТНФ- α и ТФР- β 1, антиоксидантных свойств эякулята при идиопатическом бесплодии, а также динамики состояния фертильности под влиянием антиоксидантных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 32 пациента с идиопатическим бесплодием, обратившиеся в клинику отдела сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины». Возраст пациентов варьировал от 18 до 45 лет. Продолжительность регулярной половой жизни без применения контрацептивов была более 1 года. При этом у пациентов в соскобе мочеиспускательного канала методом ПЦР не обнаруживали инфекции, передающиеся половым путем (*Trichomonas vaginalis*, *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Gardnerella vaginalis*), культуральным методом в эякуляте не выявляли патогенную микрофлору или условно-патогенную микрофлору не превышала уровень 1×10^4 КОЕ/мл. У всех пациентов наблюдали нормогонадотропное состояние.

У всех пациентов был кариотип 46XY. К сожалению, более глубокое генетическое обследование не проводилось, однако явных признаков генетических заболеваний, а также стигм нарушенного эмбриогенеза не наблюдалось.

Для оценки состояния антиоксидантного резерва эякулята использовали НСТ-тест. При этом с помощью световой микроскопии (при увеличении $\times 100$) определяли процент диформазанопозитивных сперматозоидов в эякуляте. Диформазанопозитивными считались те клетки, которые имели темно-синие депозиты восстановленного диформазана, которые окрасивали более 50% ядра сперматозоида.

Интенсивность окраски эякулята депозитами диформазана также оценивали визуально по 10-бальной шкале, сравнивая окраску опытного образца с калибровочным стандартом (от слабо-синего – 1 балл до темно-синего цвета – 10 баллов).

Цитокины ТНФ- α и ТФР- β 1 определялись в семенной плазме с помощью иммуноферментного анализа. Для конт-

Динамика показателей спермограммы и НСТ-теста

Показатель	До лечения медиана, 25, 75 квартиль	После лечения медиана, 25, 75 квартиль
Объем	3,6; 2,6; 5,2	3,7; 2,4; 5,5
Количество сперматозоидов $\times 10^6$ в эякуляте	18,4; 5,6; 26,7	19,2; 5,4; 25,8
Подвижность, абс. число $\times 10^6$ в эякуляте	A	2,8; 1,4; 4,5*
	A+B	5,8; 2,3; 7,9*
Живые сперматозоиды, $\times 10^6$ в эякуляте	5,2; 3,1; 7,8	9,6; 5,0; 13,6*
Морфологически нормальные, $\times 10^6$ в эякуляте	3,3; 3,1; 4,8	3,6; 2,6; 4,6
НСТ эякулят, баллы	6,2; 4,1; 8,8	3,8; 2,3; 5,9*
НСТ сперматозоидов, $\times 10^6$ в эякуляте	13,9; 5,1; 24,8	5,7; 2,0; 7,6*

Примечание: * – разница до и после лечения статистически значима ($p < 0,05$).

Таблица 2

Кoeffициенты парной корреляции (Кендаля) для показателей спермограммы

Показатели	1	2	3	4	5	6	7	8
Объем	1	-	0,106	0,159	-	-	-	-
Количество сперматозоидов $\times 10^6$ в эякуляте	2	0,106	-	-	-	0,609	-	-
Подвижность A, абс. число $\times 10^6$ в эякуляте	3	0,159	-	-	0,609	-	-	0,388
Подвижность A+B, абс. число $\times 10^6$ в эякуляте	4	-	-	0,609	-	-	-	0,359
Живые сперматозоиды, $\times 10^6$ в эякуляте	5	-	0,609	-	-	-	-	0,206
Морфологически нормальные, $\times 10^6$ в эякуляте	6	-	-	-	-	-	-	-
НСТ эякулят, баллы	7	-	-	0,388	0,359	0,206	-	-
НСТ сперматозоидов $\times 10^6$ в эякуляте	8	-	-	0,338	0,421	0,289	-	-

Примечание: указаны значения коэффициентов, которые отличаются от 0 ($p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика показателей ТНФ- α и ТФР- $\beta 1$ в эякуляте

Показатель	Контроль, n=15	До лечения медиана, 25, 75 квартиль	После лечения медиана, 25, 75 квартиль
ТНФ- α , пкг/мл	35,2; 23,1; 47,8	33,6; 25,4; 43,6	11,5 / 5,3 : 26,8
ТФР- $\beta 1$, пкг/мл	123,3; 83,1; 144,5	135,6; 72,6; 154,6	375,5 / 174,5 : 607,0

роля использовали 15 проб спермы мужчин с нормозооспермией.

Для улучшения оплодотворяющих свойств и коррекции антиоксидантного гомеостаза эякулята пациенты принимали препарат Новофертил в течение 6 мес (по 1 капсуле 2 раза в день во время еды с небольшим количеством воды).

Полученные результаты проанализированы с помощью программы «MedStat» (Украина) использованием описательных статистик и корреляционного анализа. Статистически значимой считали разницу при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели спермограммы, а также НСТ-тест выявили некоторые отклонения (табл. 1), которые частично были скорректированы в результате применения антиоксидантных средств в течение 3 мес. Так, у обследованных пациентов до лечения наблюдалась олигоастенотератозооспермия, а также пониженный антиоксидантный резерв на фоне нормального количества лейкоцитов в сперме. После лечения улучшились показатели подвижности и количество живых сперматозоидов. Так же наблюдалась статистически значимая связь между показателями НСТ-теста и подвижностью сперматозоидов, НСТ-теста и количеством живых сперматозоидов (табл. 2).

Немаловажно, что показатели цитокинов (ТНФ- α и ТФР- $\beta 1$) в эякуляте статистически значимо не изменились в течение 3 мес лечения (табл. 3). При этом сохранилась изначально повышенная по сравнению с контролем концентрация ТНФ- α , а концентрация ТФР- $\beta 1$ осталась сниженной. Такую динамику можно объяснить отсутствием влияния антиоксидантных средств непосредственно на содержание изученных цитокинов в эякуляте, а положительное влияние на фертильность действием через коррекцию последствий иммунологических отклонений.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в патогенезе как минимум отдельных случаев идиопатического бесплодия прослеживается связь патоспермии с дисбалансом соотношения активных форм кислорода и антиоксидантов, а также с иммунологическими нарушениями без лейкоцитарной реакции. Подобные механизмы снижения плодovitости наблюдаются при невоспалительной форме синдрома хронической тазовой боли. На наш взгляд, во многих случаях это одно и то же состояние, требующее дальнейшего изучения. Данные наблюдения могут стать примером лучшего понимания причин бесплодия и, соответственно, уменьшения доли идиопатической формы в его структуре.

Проблеми ідіопатичного чоловічого безпліддя
I.I. Горпинченко, К.Р. Нуріманов, Т.В. Порошина,
В.С. Савченко, Г.М. Драннік

У статті наведено аналіз ефективності методів лікування чоловічого ідіопатичного безпліддя.

Мета дослідження: оцінити зв'язок показників спермограми, цитокінів TNF- α та TGF- β 1, антиоксидантних властивостей еякуляту у разі чоловічого ідіопатичного безпліддя, а також динаміки стану фертильності під впливом антиоксидантних засобів.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 32 пацієнта з ідіопатичною безплідністю віком 18–45 років. Вивчали динаміку показників сперми (у тому числі її антиоксидантних властивостей – НСТ-тест) та цитокінів еякуляту (TNF- α , TGF- β 1) під впливом вживання препарату Новофертил протягом 6 міс (1 капсула 2 рази на добу).

Результати. Спостерігалось статистично значуще ($p < 0,05$) збільшення рухливості сперматозоїдів та кількості живих сперматозоїдів, а також статистично значущий зв'язок між показниками НСТ-тесту та рухливістю сперматозоїдів, НСТ-тесту та кількістю живих сперматозоїдів. Імунологічні відхилення в динаміці не змінилися.

Заключення. Антиоксидантні засоби підтвердили ефективність при чоловічому ідіопатичному безплідді.

Ключові слова: ідіопатичне безпліддя, антиоксиданти, цитокіни, лікування.

Problems of idiopathic male infertility
I.I. Gorpynchenko, K.R. Nurimanov, T.V. Poroshina,
V.S. Savchenko, G.M. Drannik

The article presents the analysis of the effectiveness of treatments for idiopathic male infertility.

The objective: to evaluate the association of indicators of semen, cytokines TNF- α and TGF- β 1, as well as antioxidant properties of ejaculate in male idiopathic infertility, as well as the dynamics of the state of fertility under the influence of antioxidant agents.

Patients and methods. 32 patients were included in the study with idiopathic infertility in the age range 18–45 years. The dynamics of sperm parameters (including its antioxidant properties – NST-test) and ejaculate cytokines (TNF-alpha, TGF-beta1) under the influence of Novofertil receiving for 6 months (1 caps. 2 times / day) was studied.

Results. There was a statistically significant ($p < 0,05$) increase in sperm motility and the number of live sperm, there was a statistically significant association between indicators of NST test, and sperm motility, NST test and the number of live sperm. Immunological rejection dynamics have not been.

Conclusion. Antioxidant agent confirmed efficacy in idiopathic male infertility.

Key words: idiopathic infertility, antioxidants, cytokines, therapy.

Сведения об авторах

Горпинченко Игорь Иванович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- de Kretser D.M. Male infertility // Lancet. – 1997. – № 349. – P. 787–790.
- Wang C., Swerdloff R.S. Limitations of semen analysis as a test of male fertility and anticipated needs from newer tests // Fertility and Sterility. – 2014. – № 102. – P. 1502–1507.
- Leifke E., Nieschlag E. Male infertility treatment in the light of evidence-based medicine // Andrologia. – 1996. – № 28 (Suppl 1). – P. 23–30.
- Jung J.H., Seo J.T. Empirical medical therapy in idiopathic male infertility: promise or panacea? // Clinical and Experimental Reproductive Medicine. – 2014. – № 41. – P. 108–114.
- Rittenberg V., El-Toukhy T. Medical treatment of male infertility // Human Fertility. – 2010. – № 13. – P. 208–216.
- Aston K.I. Genetic susceptibility to male infertility: news from genome-wide association studies // Andrology. – 2014. – № 2 (3). – P. 315–321.
- de Lamirande E., Harakat A., Gagnon C., Human sperm capacitation induced by biological fluids and progesterone, but not by NADH or NADPH, is associated with the production of superoxide anion // Andrology. – 1998. – № 19 (2). – P. 215–225.
- Wang X., Sharma R.K., Sikka S.C. et al. Oxidative stress is associated with increased apoptosis leading to spermatozoa DNA damage in patients with male factor infertility // Fertil. Steril. – 2003. – № 80 (3). – P. 531–535.
- Mazzilli F., Rossi T., Marchesini M., Ronconi C., Dondero F. Superoxide anion in human semen related to seminal parameters and clinical aspects // Fertil. Steril. – 1994. – № 62 (4). – P. 862–868.
- Sharma R.K., Pasqualotto F.F., Nelson D.R., Thomas A.J.Jr., Agarwal A. The reactive oxygen species-total antioxidant capacity score is a new measure of oxidative stress to predict male infertility // Hum. Reprod. – 1999. – № 14 (11). – P. 2801–2807.
- Zalata A., Hafez T., Mahmoud A., Comhaire F. Relationship between resazurin reduction test, reactive oxygen species genera- tion, and gamma-glutamyltransferase // Hum. Reprod. – 1995. – № 10 (5). – P. 1136–1140.
- Pahune P.P., Choudhari A.R., Puley A. The total antioxidant power of semen and its correlation with the fertility potential of human male subjects // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2013. – № 6 (7). – P. 991–995.
- Greco E., Iacobelli M., Rienzi L., Ubaldi F., Ferrero S., Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment // Journal of Andrology. – 2005. – № 3 (26). – P. 349–353.
- Safarinejad M.R. The effect of coenzyme Q10 supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: an open-label prospective study // International Urology and Nephrology. – 2012. – № 3 (44). – P. 689–700.
- Gupta N.P., Kumar R. Lycopene therapy in idiopathic male infertility – a preliminary report // International Urology and Nephrology. – 2002. – № 3 (34). – P. 369–372.
- Chen X.F., Li Z., Ping P., Dai J.C., Zhang F.B., Shang X.J. Efficacy of natural vitamin E on oligospermia and asthenospermia: a prospectivemulti-centered randomized controlled study of 106 cases // Zhonghua Nan Ke Xue. – 2012. – № 5 (18). – P. 428–431.
- Wang Y.X., Yang S.W., Qu C.B. et al. L-carnitine: safe and effective for asthenozoospermia // Zhonghua Nan Ke Xue. – 2010. – № 5 (16). – P. 420–422.
- Moslemi M.K., Tavanbakhsh S. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate // International Journal of General Medicine. – 2011. – № 4. – P. 99–104.
- Cavallini G., Magli M.C., Crippa A., Ferraretti A.P., Gianaroli L. Reduction in sperm aneuploidy levels in severe oligoasthenoteratozoospermic patients after medical therapy: a preliminary report. // Asian Journal of Andrology. – 2012. – № 4 (14). – P. 591–598.
- Greco E., Romano S., Iacobelli M. et al. ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect of oral antioxidant treatment // Human Reproduction. – 2005. – № 9 (20). – P. 2590–2594.
- Safarinejad M.R. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men // Journal of Urology. – 2009. – № 1 (182), pp. 237–248.
- Safarinejad M.R., Safarinejad S., Shafiei N., Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study // Journal of Urology. – 2012. – № 2 (188). – P. 526–531.
- Piomboni P., Gambera L., Serafini F., Campanella G., Morgante G., de Leo V. Sperm quality improvement after natural anti-oxidant treatment of asthenoteratozoospermic men with leukocytospermia // Asian Journal of Andrology. – 2008. – № 2 (10). – P. 201–206.
- Balercia G., Mosca F., Mantero F. et al. Coenzyme Q10 supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study // Fertility and Sterility. – 2004. – № 1 (81). – P. 93–98.
- Akmal M., Qadri J.Q., Al-Waili N.S., Thangal S., Haq A., Saloom K.Y. Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C // Journal of Medicinal Food. – 2006. – № 3 (9). – P. 440–442.
- Santi D., Granata A.R.M., Simoni M. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: a meta-analysis // Endocrine Connections. – 2015. – № 4. – P. 46–58.
- Blumenfeld Z., Frisch L., Conn P.M. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antibodies formation in hypogonadotropic azoospermic men treated with pulsatile GnRH-diagnosis and possible alternative treatment // Fertil. Steril. – 1988. – № 50. – P. 622–629.
- Gordetsky J., van Wijngaarden E., O'Brien J. Redefining abnormal follicle-stimulating hormone in the male infertility population // BJU Int. – 2012. – № 110. – P. 568–752.
- Clark R.V., Sherins R.J. Treatment of men with idiopathic oligozoospermia using the aromatase inhibitor, testolactone. Results of a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial with crossover // J. Androl. – 1989. – № 10. – P. 240–247.
- Pavlovich C.P., King P., Goldstein M. et al. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men // J. Urol. – 2001. – № 165. – P. 837–841.
- Chua M.E., Escusa K.G., Luna S. et al. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis // Andrology. – 2013. – № 1. – P. 749–757.
- Vandekerckhove P., Lifford R., Vail A. et al. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligoasthenospermia // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000 (2):CD000151.
- Willets A.E., Corbo J.M., Brown J.N. Clomiphene for the treatment of male infertility // Reprod. Sci. – 2013. – № 20. – P. 739–744.
- Драннік Г.М., Горпинченко І.І., Порошина Т.В., Нуріманов К.Р., Савченко В.С., Добровольська Л.І., Тарасова І.І. Ефекти цитокінів еякуляту на показники патоспермії у хворих на хронічний абактеріальний простатит, ускладнений екскреторно-токсичним непліддям // Здоров'яє мужчини. – 2013. – № 3 (43). – С. 181–184.
- Нуріманов К.Р. Вплив лейкоцитів та г-інтерферону сперми на показники фертильності у хворих на хронічний абактеріальний простатит // Здоров'яє мужчини. – 2015. – № 4 (55). – С. 82–84.
- Наврылюк А., Чопык В., Бойко Я., Крил І., Курпиз М. Цитокіни в крові та спермії інфертильних пацієнтів // Cent. Eur. J. Immunol. – 2015. – № 40 (3). – P. 337–44.
- Горпинченко І.І. Метаболіческая терапия в комплексном лечении экскреторно-токсического бесплодия. Опыт применения препарата гаммафертил // Здоров'яє мужчини. – 2015. – № 3 (54). – С. 36–41.
- World Health Organization, WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, WHO Press, Geneva, Switzerland, 5th edition, 2010.

НОВОФЕРТИЛ®

Для улучшения сексуальной и репродуктивной функций у мужчин



НОВОФЕРТИЛ® – функциональный пищевой продукт, направленный на улучшение репродуктивной и сексуальной функций у мужчин.

Сбалансированная формула НОВОФЕРТИЛА® содержит комплекс из 13 биологически активных веществ, минералов и витаминов, необходимых для поддержания мужского здоровья.

В его состав входят L-карнитин, L-аргинин, L-глутатион, коэнзим Q10, цинк, медь, витамин B6, витамин B12, витамин C, витамин D, витамин E, фолиевая кислота, селен, которые дают синергический эффект и в результате действуют намного сильнее, чем при использовании этих веществ по отдельности.

Рекомендован мужчинам в комплексной терапии бесплодия, снижении потенции, а также при подготовке к вспомогательным репродуктивным технологиям. Произведено в Италии.

Тел. (044) 223 2313

www.novofertil.com

noveco