

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

САТЫБАЛДИН

Данияр Агыбаевич

**ДЕФИЦИТ МИКРОНУТРИЕНТОВ
КАК ПРИЧИНА МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ**

3.1.13 – урология и андрология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

Цуканов Антон Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант

Турчанинов Денис Владимирович

доктор медицинских наук, профессор

Омск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Мужское бесплодие, как проблема.....	11
1.2 Оксидативный стресс и мужское бесплодие	16
1.3 Роль микронутриентов в сперматогенезе.....	22
1.4 Проблема диагностики воспалительного фактора мужского бесплодия	28
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 Повышения результативности обнаружения микроорганизмов в эякуляте пациентов с мужским бесплодием	34
2.2 Изучения структуры питания пациентов с мужским бесплодием	36
2.3 Выявление критически значимых дефицитов микронутриентов у пациентов с мужским бесплодием	37
2.4 Коррекция выявленных критически значимых дефицитов микронутриентов у пациентов с мужским бесплодием.....	40
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
3.1 Повышения результативности обнаружения микроорганизмов в эякуляте пациентов с мужским бесплодием	47
3.2 Изучения структуры питания пациентов с мужским бесплодием	49
3.3 Выявление критически значимых дефицитов микронутриентов у пациентов с мужским бесплодием	59
3.4 Коррекция выявленных критически значимых дефицитов микронутриентов у пациентов с мужским бесплодием.....	63
Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	72
4.1 Повышения результативности обнаружения микроорганизмов в эякуляте пациентов с мужским бесплодием	72

4.2 Изучения структуры питания пациентов с мужским бесплодием	74
4.3 Выявление критически значимых дефицитов микронутриентов у пациентов с мужским бесплодием	82
4.4 Коррекция выявленных критически значимых дефицитов микронутриентов у пациентов с мужским бесплодием	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	97

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В современном мире проблема решение вопроса бесплодного брака вышла далеко за рамки только медицинской деятельности. В настоящее время бесплодие в браке важный аспект социально-демографической политики любого государства, в том числе и в нашей стране. По определению Всемирной Организации Здравоохранения бесплодие в браке – это отсутствие желаемой беременности после 12 месяцев (или шести месяцев в случае возраста супруги старше 35 лет) регулярной половой жизни без контрацепции [1]. Данные о распространенности бесплодия во всем мире отсутствуют, но по оценкам крупных демографических исследований, бесплодие в супружеских парах затрагивает почти 190 миллионов человек во всем мире [105] или по данным некоторых авторов от 8 до 12% пар репродуктивного возраста [139]. По данным ВОЗ с каждым годом число семейных пар, столкнувшихся с проблемой бесплодия увеличивается и тенденции к снижению этого показателя в настоящее время не отмечено. Так же стоит отметить неравномерность распространения бесплодия в мире: в Европе и США этот показатель не превышает 15%, в нашей же стране количество бесплодных пар превысило эти значения и составляет около 17,5% [17]. В структуре бесплодного брака традиционно большее внимание уделяется вопросу состояния женского репродуктивного здоровья [103]. Однако стоит отметить, что за последние годы значительно выросла доля мужского бесплодия, удельный вес которого в настоящее время составляет 30-60% [1, 135]. Отсюда очевиден вывод: оценка репродуктивного потенциала мужчины – необходимое условие решения проблемы бесплодного брака в целом. Мужское бесплодие вызывается значительным рядом причин. К ним относятся: нарушение в гормональной регуляции сперматогенеза, инфекции добавочных половых желез, аномалии развития органов репродуктивной системы, варикозное расширение вен

семенного канатика (варикоцеле), эякуляторные нарушения (анэякуляция, ретроградная эякуляция), аутоиммунная форма мужского бесплодия, отдельно стоит отметить отсутствие явной причины патоспермии (идиопатическое мужское бесплодие) [1, 135]. Именно идиопатическое бесплодие стоит отметить отдельно, так как в настоящее время сохраняется высокий процент именно мужского бесплодия неясной этиологии, по данным разных источников его доля достигает 75% [105, 143]. Среди возможных факторов, лежащих в основе идиопатического мужского бесплодия рассматриваются вредные привычки (злоупотребление алкоголем, табакокурение), хронические стрессы в том числе психоэмоциональные, снижение физической активности, нерациональное питание, ожирение. Нарушения фертильности мужчины, обусловленные воздействием вышеописанных неблагоприятных факторов, в настоящее время являются одной из актуальных проблем современной урологии. В настоящее время в урологии значительно возросло количество публикаций различных исследований, в том числе эпидемиологических, показывающих неразрывную связь растущей доли мужского фактора бесплодного брака с катастрофически увеличивающимся долей случаев регистрации ожирения и непосредственно связанного с ним метаболического синдрома [93]. Однако не только ожирение негативно сказывается на мужской репродуктивной функции. Неадекватные диетические привычки такие как нерегулярность питания или снижение калорийности, низкое потребление антиоксидантов и дефицит питательных веществ так же выявляются при мужском факторе бесплодия [116]. Системная гигиеническая оценка питания мужчин с установленным диагнозом бесплодие, а также оценка насыщенности организма основными макро и микронутриентами как потенциально устранимый фактор ухудшения параметров эякулята необходимы для разработки программы профилактики и коррекции, ассоциированного с ними мужского бесплодия.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с идиопатическим мужским бесплодием путем коррекции дефицита микронутриентов.

Задачи исследования

1. Повысить точность выделения группы пациентов с идиопатическим мужским бесплодием путем повышения качества диагностики воспалительных заболеваний органов мужской репродуктивной системы.
2. Изучить алиментарный статус пациентов с мужским бесплодием в сравнении со здоровыми лицами.
3. Выявить микронутриенты, факт дефицита которых критически связан с идиопатическим мужским бесплодием.
4. Оценить эффективность персонифицированной коррекции дефицита микронутриентов на показатели эякулята пациентов с идиопатическим мужским бесплодием и наступление спонтанной беременности у пары.

Научная новизна исследования

Впервые на территории Омской области проведена комплексная оценка структуры питания мужчин с диагнозом бесплодие, выявлены основные нарушения в суточном рационе, определены ключевые аспекты необходимой коррекции.

Разработана методика подготовки к исследованию микробиоты эякулята, позволяющая повысить эффективность выявления микроорганизмов при бактериологическом исследовании спермы.

Выполнена оценка уровня основных витаминов и микроэлементов бесплодных мужчин в сравнении со здоровыми лицами. Выявлены микронутриенты, дефицита которых критически связан с идиопатическим мужским бесплодием.

Проведена коррекция уровня микронутриентов сообразно выявленным дефицитам. Персонализированная коррекция дефицита микронутриентов показала свою эффективность в сравнении с приемом многокомпонентных препаратов.

Доказана эффективность персонализированной коррекция дефицита микронутриентов в сравнении с приемом многокомпонентных препаратов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Для практического здравоохранения представлены данные о корреляционной связи пищевых предпочтений и показателей спермограммы у мужчин с бесплодием, что необходимо для разработки рекомендаций по пищевому поведению пациентов с идиопатической формой мужского бесплодия.

Для клинической практики разработан, представлен и внедрен метод подготовки к бактериологическому исследованию эякулята, показавший высокий уровень эффективности выявления бактериоспермии.

Методика персонализированной коррекции дефицита микронутриентов, как метод достоверно улучшающий качество эякулята и приводящий к большему числу беременностей в сравнении с приемом многокомпонентных препаратов внедрен в практическую работу врача уролога-андролога БУЗОО «городской клинический перинатальный центр».

Положения, выносимые на защиту

1. Структура питания мужчин с диагнозом бесплодие является несбалансированным и нерациональным. Имеет место дисбаланс потребления основных макро- и микронутриентов. Выявлены ключевые аспекты необходимой коррекции.
2. Применение ректальных суппозиториях азоксимера бовгиалуронидазы 3000 МЕ через день № 5 позволяет повысить эффективность выявления

микроорганизмов при бактериологическом исследовании эякулята у пациентов с идиопатической формой мужского бесплодия.

3. У пациентов с идиопатической формой мужского бесплодия дефицит микронутриентов не носит тотальный характер, имеет место изолированный дефицит определенных витаминов и микроэлементов.
4. Разработанная на основе выявленных дефицитов методика персонифицированной коррекция достоверно эффективнее улучшает показатели спермограммы и приводит к большему количеству беременностей в сравнении с приемом многокомпонентных препаратов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на конкурсе молодых ученых в рамках VI Конгрессе урологов Сибири (Алтайский край, г. Белокуриха, 4-5 мая 2017); диплом за 1 место; на XIV конгрессе «Мужское здоровье» (г. Сочи, апрель 2018); постерный доклад на X конгрессе европейской ассоциации андрологов (г. Будапешт, Венгрия, октябрь 2018); заседания омского отделения РОУ (г. Омск, 2019, 2020); XX конгресс Российского общества урологов (онлайн, 26-29 ноября 2020); доклад на конференции «Андрологические аспекты репродуктивного здоровья» (г. Омск, 02 декабря 2020); IX доклад на Конгрессе урологов Сибири (г. Новосибирск, 15 мая 2021); доклад на заседании ДОК «АСПЕКТ» (г. Омск, 01 июля 2021).

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу врача уролога-андролога городского клинического перинатального центра г. Омска (городской клинический перинатальный центр (БУЗОО ГКПЦ) – центральное клиническое методическое профильное учреждение в городе Омске, оказывающее медицинскую помощь в рамках ОМС для всех жителей города Омска и области по бесплодию в том числе мужскому).

Результаты проведённой работы применяются в учебном процессе кафедры хирургических болезней и урологии ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, включены в программу специалитета, в программы первичной специализации по специальности «Урология», а также в программы подготовки врача-исследователя по профилю «Урология».

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликованы 8 научных статей, 4 из них опубликованы в журналах из перечня ВАК, 3 из них - в журналах Scopus.

Количество и качество печатных работ соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335 и от 02.08.2016 № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора в выполнение диссертационного исследования

Автор лично разработал план и дизайн исследования. Проанализировал отечественную и зарубежную литературу. Автором самостоятельно выполнялся отбор пациентов для участия в исследовании, клиническое обследование пациентов, клиническая часть исследований. Автор работы лично провел анализ статистических данных с последующей оценкой полученного материала. По результатам проведенных исследований сформулированы выводы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.13 – урология и андрология - «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических заболеваний».

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена на 114 страницах машинописного текста, в работе присутствует 13 таблиц, 10 рисунков. Структура диссертации включает в себя введение, литературный обзор, четыре главы собственных клинических исследований, результаты исследований, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы включает 169 литературных источников, из них – 21 отечественный и 148 зарубежных источников.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Мужское бесплодие, как проблема

По определению Всемирной Организация Здравоохранения (ВОЗ) бесплодие в браке – это отсутствие желаемой беременности после 12 месяцев (или шести месяцев в случае возраста супруги старше 35 лет) регулярной половой жизни без контрацепции. В настоящее время бесплодие в браке одна из важнейших глобальных медико-социальных проблем последних нескольких десятилетий, затрагивающая демографические основы общества [104]. Данные современных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что не менее 190 миллионов человек по всему миру страдают бесплодием и не отмечено тенденции в снижении этого показателя [105]. В 2000 г. в послании Федеральному собранию президент РФ В.В. Путин так охарактеризовал демографическую ситуацию в стране: «... Если нынешняя тенденция сохранится, выживаемость нации окажется под угрозой. Нам реально грозит стать дряхлеющей нацией. Сегодня демографическая ситуация – одна из тревожных». В России начиная с 2015 г. отмечена вторая после 90-х годов XX века волна снижения уровня рождаемости, а в 2017-2018 годы число умерших превысило число родившихся (рисунок 1) [7].

Группой экспертов ВОЗ установлено пороговое значение в 15%, при котором правительство должно рассматривать бесплодие в браке как важнейшую медико-социальную проблему, в дальнейшем определяющую демографическую политику [143]. По данным разных авторов частота бесплодного брака в мире составляет 10-20% от общего числа супружеских пар, в России доля, страдающих бесплодием не менее 17%, и в настоящее время существует тенденция к росту этого показателя [17].

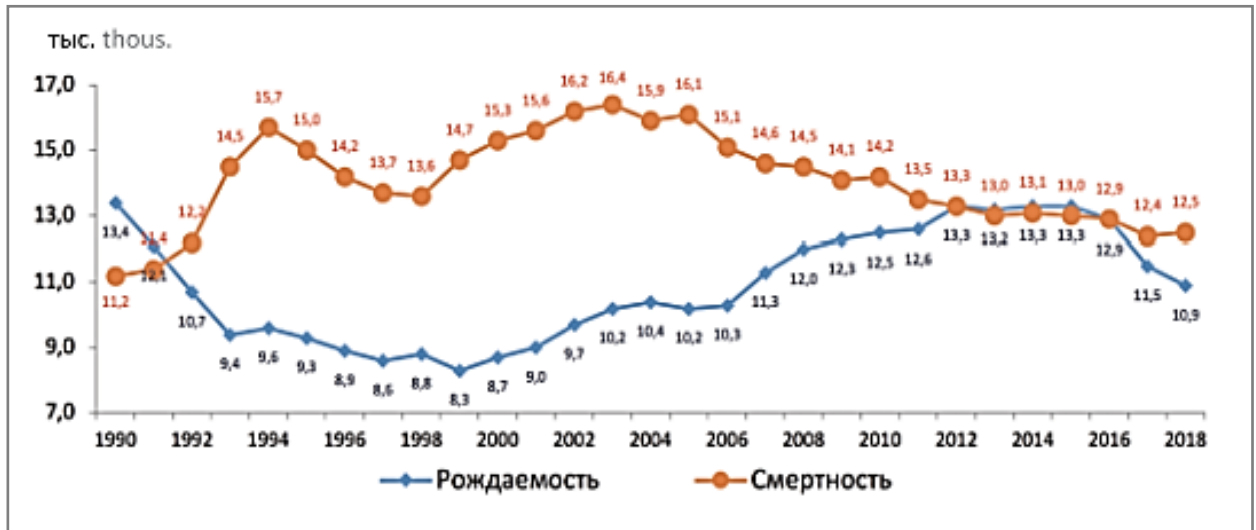


Рисунок 1 – График рождаемости и смертности за 1990-2018 гг.

Длительное время бесплодный брак в большей степени рассматривался в контексте женской инфертильности [103]. Но в настоящее время доля мужского бесплодия значительно увеличилась. В структуре бесплодного брака мужской фактор встречается практически в половине случаев, и предполагается, что его доля будет возрастать [1, 15]. Особенно это ярко прослеживается на фоне прогрессирующего снижения концентрации и общего количества сперматозоидов за последние десятилетия, анализ публикаций с 1973 по 2011 гг. свидетельствует о снижении средней концентрации сперматозоидов на 52,4% [114, 142]. Изучение проблемы мужского бесплодия связано не только с решением репродуктивного вопроса [143]. Пациенты с установленным диагнозом мужское бесплодие имеют выше предрасположенность к сахарному диабету, ишемической болезни сердца, депрессии, злоупотреблению алкоголем и наркомании по сравнению с фертильными мужчинами [88]. Помимо этого, данные опубликованных исследований показывают более высокий риск развития рака яичка, предстательной железы, лимфомы и рака молочной железы у бесплодных мужчин в сравнении со здоровыми лицами [106].

Оценка распространенности мужского бесплодия в глобальном масштабе до конца не оценена [139]. Трудность возникает из-за отсутствия преемственности в определениях бесплодия. Традиционно, бесплодный брак – это отсутствие

желаемой беременности при регулярной половой жизни без контрацепции более двенадцати месяцев. Однако некоторые исследования включают в свое определение пары, в которых наступила беременность, но не закончилась родами [122]. Другие исследования к бесплодным относят только тех мужчин, кто обращается за медицинской помощью совместно с партнёршей [54]. Только лишь жалоб мужчин на отсутствие беременности недостаточно для постановки диагноза мужское бесплодие. Одним из упрощенных и часто используемых подходов к оценке фертильности было изучение параметров спермы у мужчин общей популяции и определение частоты аномалий спермы по сравнению со стандартными диапазонами [159]. Однако основным недостатком этого подхода является то, что одни только нормальные параметры спермы не определяют возможность для мужчины иметь детей, т.е. нормозооспермия не обеспечивает уверенность в способности к зачатию [109]. Существует также географическая вариабельность в частоте мужского бесплодия – по данным исследования Thonneau et al., (1991) во Франции доля мужчин с бесплодием составляет 20%, в Великобритании 10,1% [124], в Северной Америке 4,5-6%, в Австралии 8-9% [143]. По данным статистики собранной в НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина в Российской Федерации доля бесплодных мужчин в 2018 году составляет 0,11%, полученные данные значительно разнятся с доступными мировыми данными при этом неясно, представляют ли они собой истинные географические различия или просто различия в методологии [105]. Вероятно, отсутствие объективных данных связано с отсутствием государственной программы по профилактике мужского бесплодия, оценке и сохранению мужской фертильности, а также с отсутствием скоординированной единой системы работы медицинских учреждений государственного и частного сектора. Помимо этого, часто эмпирическое лечение мужского бесплодия включает использование вспомогательных репродуктивных технологий, которые чаще учитываются в лечении женского фактора бесплодного брака [103].

Внедрение вспомогательных репродуктивных технологий, таких как экстракорпоральное оплодотворение и внутриплазматическая инъекция

сперматозоидов в ооцит, как метод преодоления мужского фактора бесплодного брака, произвели революцию в репродуктивной медицине [43]. В настоящее время применение ВРТ возможно у мужчин с тяжелой олигоастенотератозооспермией, вплоть до наличия в эякуляте единичных сперматозоидов [1]. Однако в последнее десятилетие во всем мире все чаще высказывается озабоченность по поводу этических, экономических и побочных эффектов вспомогательных репродуктивных технологий [49, 95, 103]. Внедрение ВРТ снизило интерес клиницистов к диагностике и лечению причин мужского бесплодия [43].

Несмотря на безусловно положительные влияния вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия в браке, они не устраняют причин, приведших к ухудшению качества эякулята [157]. При этом попытки проведения вспомогательных репродуктивных технологий с низкими показателями спермограммы могут привести к снижению показателей эффективности и увеличить стоимость процедур [103]. В связи с чем существует очевидная растущая необходимость поиска и оценки возможных потенциальных факторов риска мужской инфертильности, обеспечивающих персонализированное лечение данного состояния, как обязательное условие решения проблемы бесплодного брака в целом [43].

В настоящее время в урологии различными экспертными группами опубликованы рекомендации по диагностике и лечению мужского бесплодия, при этом отсутствует единая стандартизация тактики ведения пациентов [13]. Мужской фактор в бесплодном браке является мультифакторным заболеванием, включающий широкий спектр нарушений. Среди причин, приводящих к мужскому бесплодию, рассматриваются: варикозное расширение вен семенного канатика (варикоцеле), нарушение гормональной регуляции сперматогенеза, аутоиммунное мужское бесплодие, сексуальные нарушения (ретроградная эякуляция, анэякуляция), инфекции добавочных желез репродуктивной системы, аномалии развития органов репродуктивной системы, хронические заболевания [1, 135]. Отмечается, что за последние 10 лет наблюдается тенденция к снижению

доли варикоцеле и крипторхизма в структуре мужского бесплодия на фоне растущего количества случаев ухудшения параметров спермы неясной этиологии – идиопатического мужского бесплодия [102].

В урологии разработаны и эффективными себя зарекомендовали методы лечения таких состояний как: инфекции добавочных желез репродуктивной системы (воспалительные неспецифические заболевания предстательной железы – простатит, семенных пузырьков – везикулит, придатков яичек – эпидидимит), варикоцеле, гипогонадотропный гипогонадизм [103, 135]. Несмотря на большое количество исследований и достижений современной урологии сохраняется высокая частота встречаемости идиопатического бесплодия, доля которого составляет 30-40% [66, 135]. В отличие от необъяснимого мужского бесплодия с его нормальными параметрами спермы, идиопатическое мужское бесплодие диагностируется при наличии измененных характеристик спермы без идентифицируемой причины и отсутствии женского фактора бесплодия [105]. Среди препаратов, используемых для лечения идиопатического мужского бесплодия чаще всего встречаются: гормональные препараты, антиоксиданты и комбинированная терапия [77]. При этом в настоящее время ни один из современных методов лечения не показал достаточную эффективность в эмпирической терапии идиопатической формы мужского бесплодия [32]. Поэтому поиск возможных причин, приводящих к патоспермии и путей их коррекции, одна из актуальнейших в урологии [92]. В литературе активно обсуждается связь идиопатического бесплодия с такими факторами как нездоровый образ жизни, неблагоприятная экологическая обстановка и факторы промышленного производства [67, 99]. При биологическом усилении, т.е. одновременном воздействии этих факторов, вероятность повреждения сперматозоидов возрастает [75].

1.2 Оксидативный стресс и мужское бесплодие

Кислород используется аэробными живыми организмами для производства энергии через митохондриальную цепь переноса электронов [120]. Во время химической реакции синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), в качестве побочных продуктов образуются свободные радикалы, которые в основном включают активные формы кислорода (АФК) и реактивные азотные соединения (РАС) [58]. АФК являются высокореактивными окислителями, принадлежащими к классу свободных радикалов или реакционноспособных частиц, и включают перекись водорода (H_2O_2), гидроксильные или супероксидные радикалы, супероксид-анион, пероксильные или гидроксильные радикалы и синглетный кислород [37]. Свободные радикалы постоянно образуются в физиологических условиях и в зависимости от их относительных концентраций оказывают положительное, а также вредное воздействие на биологическую систему [37]. Повышенные уровни свободных радикалов создают оксидативный стресс, который определяется как состояние, возникающее из-за непропорционального уровня прооксидантов / антиоксидантов в пользу прооксидантов, что приводит к повреждению клеток и тканей [71]. В настоящее время значительная часть полученных данных свидетельствует о преобладающей роли оксидативного стресса в этиологии идиопатического мужского бесплодия [125, 164].

Семенные АФК вырабатываются главным образом лейкоцитами или аномальными и незрелыми сперматозоидами и являются естественным побочным продуктом окислительных метаболических процессов, а также цитозольных и плазматических мембранных оксидаз [28, 105]. АФК также являются естественным побочным продуктом производства аденозинтрифосфата в митохондриях сперматозоидов [53]. Небольшие количества АФК необходимы для обеспечения нормальных клеточных физиологических функций, включая сперматогенез и различные функции сперматозоидов, предшествующие оплодотворению, такие как конденсация и акросомная реакция [28]. Оксидативный стресс и АФК связаны

с различными заболеваниями, такими как старение, нейродегенеративные заболевания, онкологические заболевания и бесплодие [80]. Окислительный стресс играет важную роль в патофизиологии идиопатического мужского бесплодия [61]. В эякуляте баланс АФК и антиоксидантных систем устанавливает окислительно-восстановительный гомеостаз, который необходим для нормального функционирования сперматозоидов. Избыточная продукция АФК снижает концентрацию антиоксидантов и приводит к развитию оксидативного стресса в сперме, который рассматривается как один из основных факторов, способствующих мужскому бесплодию [66]. Хотя АФК оказывают значительное пагубное воздействие на клеточные механизмы при более высоких концентрациях, низкие или умеренные уровни АФК в организме служат определенным важным функциям, таким как заживление ран, физиологическая регуляция передачи сигналов клеток, клеточный рост, регуляция цитокинов, нейромодуляция, иммуномодуляция и иммунная защита, воспалительный ответ, апоптоз, перенос ионов, адгезия и распространение фибробластов, регуляция экспрессии генов, эмбриогенез, созревание сперматозоидов [118, 130]. С другой стороны, снижение уровня супероксида под действием супероксиддисмутазы предотвращает связанное с емкостной реакцией фосфорилирование тирозина в сперматозоидах человека, что по существу делает их неспособными оплодотворять ооциты [80].

Сперматозоиды человека чрезвычайно уязвимы к повреждениям, вызванным оксидативным стрессом, из-за наличия большого количества полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на их плазматической мембране [37], низкого количества антиоксидантов в эякуляте, ограниченного распределения цитоплазматического пространства и неэффективной системы обнаружения и восстановления повреждений ДНК, не способной полностью удалить окисленную ДНК [26]. Оксидативный стресс повреждает плазматическую мембрану сперматозоидов, ухудшая ее текучесть, а также нарушает целостность ядерного и митохондриального генома сперматозоидов [151]. В связи с чем наиболее частой причиной снижения оплодотворяющей способности сперматозоидов на фоне окислительного стресса рассматривается разрыв молекул

ДНК, более известный как фрагментация ДНК сперматозоидов, который может быть одноцепочечный или двухцепочечный [149]. При высоком уровне фрагментации ДНК сперматозоидов вероятность наступления беременности в естественном цикле снижается в 6,5-10,0 раз [140]. При этом стоит отметить, что в исследованиях показано отсутствие значительной корреляции между уровнем патоспермии и фрагментацией ДНК сперматозоидов, так в не менее чем 15% случаев пациенты с нормозооспермией бесплодны вследствие повышения уровня фрагментации ДНК сперматозоидов [27].

Помимо снижения частоты наступления беременности в естественном цикле фрагментация ДНК сперматозоидов приводит к нарушению эмбрионального развития, повышает риск репродуктивных потерь, психоневрологических расстройств и онкологических заболеваний у детей [27, 61]. Более высокие уровни окислительного повреждения ДНК сперматозоидов ассоциируется с нарушенным и более медленным расщеплением, плохой морфологией бластоцисты, потерями до и после имплантации, более высоким риском гибели эмбрионов и плохие результаты оплодотворения при ВРТ [37].

В организме человека существуют внутренние и внешние антиоксидантные механизмы, необходимые для противодействия высокому уровню активных форм кислорода [80]. Эндогенные антиоксиданты состоят из ферментных антиоксидантов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза, тиолпероксидазы, и неферментативных антиоксидантов, таких как глутатион. Экзогенная антиоксидантная система включает витамин А, витамин С, витамин Е, L-карнитин, N-ацетилцистеин, селен и цинк, которые должны поступать в организм из внешней среды, чтобы поддерживать тонкий баланс между окислением и восстановлением в любой живой клетке [78]. Современный мужчина часто подвержен нездоровому образу жизни: нарушение питания, гиподинамия, ведущие к ожирению, которое вызывает системную воспалительную реакцию, повышенное производство адипокинов, цитокинов и высокий уровень активных форм кислорода [93]. Кроме того, воздействие токсичных веществ, включая

курение, алкоголь, радиацию или загрязнители окружающей среды также приводит к окислительному стрессу [68, 100]. Поскольку считается, что высокий уровень активных форм кислорода приводит к бесплодию, очевидным и логичным решением этого состояния является предположение, что повышенное потребление антиоксидантов не только поможет лечить мужское бесплодие, а также предотвращать его возникновение [80].

С возрастающим признанием роли оксидативного стресса в патофизиологии мужского бесплодия возросла и роль антиоксидантов, как одного из вариантов терапии идиопатического мужского бесплодия, при этом многие пероральные препараты антиоксидантов легко доступны на рынке [61]. В сравнении с применением гормональных препаратов и вспомогательных репродуктивных технологий антиоксиданты относительно безопасны, недороги и широко доступны, а растущий объем данных клинических исследований в урологии подтверждает их эффективность в улучшении параметров эякулята и показателей живорождения [105]. Однако лечение оксидативного стресса должно в первую очередь включать стратегии по уменьшению или устранению провоцирующих стресс состояний: курение, ожирение, алкоголь, гиподинамия, варикоцеле, инфекции органов репродуктивной системы, гонадотоксины и гипертермию [63].

Антиоксиданты, применяемые при эмпирическом лечении идиопатического мужского бесплодия, в различных составах, разных концентрациях легко доступны без рецепта в виде биологически активных добавок к пище, а также их часто добавляют в различные продукты питания [33]. Самым популярным методом лечения идиопатического мужского бесплодия в настоящее время является прием многокомпонентных БАД. Среди наиболее часто используемых компонентов данных препаратов можно выделить глутатион, витамины С и Е, L-карнитин, N-ацетилцистеин, со-enzyme-Q10, селен и цинк [25]. Наиболее часто используемым компонентом данных препаратов является L-карнитин – антиоксидант, продуцируемый придатком яичка. L-карнитин поглощает супероксидные анионы и пероксидные радикалы, тем самым ингибируя перекисное окисление липидов [8], благодаря возможности транспортировки

жирных кислот в митохондриях L-карнитин влияет на энергетический обмен и подвижность сперматозоидов [14]. Считается, что мульти компонентная добавка более эффективна в терапии патоспермии благодаря синергетическому эффекту антиоксидантов [66]. При этом уровень активных форм кислорода в сперме не должен быть полностью подавлен [63].

Аномальные формы кислорода в организме человека играют двоякую роль: с одной стороны, являются ключевым фактором развития некоторых патологических состояний, в противоположность этому в зарубежной литературе появилось устойчивое словосочетание «антиоксидантный парадокс», характеризующий неоднозначные данные, полученные при изучении влияния высоких дозировок антиоксидантов [79]. Данный термин лишь подтверждает данные о несовершенстве современных знаний о механизме действия назначаемых антиоксидантов и правильность выбора тех или иных показаний для их назначения. Можно предположить, что одна из линий терапии идиопатического мужского бесплодия – назначение антиоксидантов как раз и зиждется на несовершенстве знаний о возможных негативных аспектах назначения данной группы препаратов и уверенности в их безальтернативном положительном влиянии на организм, что в последующем приводит к нерациональному использованию многокомпонентных антиоксидантных добавок [80]. В современной литературе отмечены негативные последствия применения таких популярных антиоксидантов как аскорбиновая кислота, токоферолы, селен [119]. Так, например, опубликованы работы указывающие, что уровень селена в эякуляте не превышающий 70 нг/мл прогнозирует низкую долю выкидышей, при этом отмечено большее количество зачатий, а бесконтрольное назначение добавок с селеном ведет к повышению его количества выше 80 нг/мл, что является фактором риска невынашивания беременности и ассоциировано со снижением кинетических показателей сперматозоидов [133]. При назначении антиоксидантов так же не стоит забывать и о том, что их активность и эффективность зависят от назначаемой дозировки [41]. Необходимо отметить и тот факт, что в некоторых случаях возможно возрастание или наоборот снижение

эффективности некоторых компонентов при их совместном применении, таким образом некорректно подобранная терапия может не иметь желаемого эффекта, а иногда иметь и негативные последствия в виде нежелательных явлений [80]. Так в исследованиях 1994 и 1996 годах у 29 133 и 18 314 пациентов-курильщиков соответственно, получавших 20 мгβ-каротина в день или 30 мгβ-каротина и 25 000 МЕ ретинилпальмитата в день значительно увеличивался риск рака легких по сравнению с плацебо [128].

Негативные эффекты применения доз, превышающих физиологические, подтверждают результаты работ на животных [80]. Вероятно, полученные данные связаны с нарушением равновесия адекватного баланса между процессами окисления и восстановления как результат оксидативного стресса, возникшего в следствии описываемого в литературе «антиоксидантного парадокса» или не менее неблагоприятного восстановительного стресса, вызывающего так же нарушение функционирования клеточных структур [30]. Из описываемых последствий нарушения данного баланса описаны рост вероятности появлений злокачественных новообразований, пороков развития, повреждений миокарда, деменции, снижение эффективности защитного механизма центральной нервной системы от воздействия биологически активных веществ [72, 126].

Стоит отметить, что в настоящее время нет единого мнения ни о предпочтительном методе измерения оксидативного стресса в клинических условиях, ни о диагностической терминологии для определения этого состояния [105]. В то время как существует обширный объем литературы о положительном влиянии пероральных антиоксидантов на параметры спермы мужчин с бесплодием [37, 42, 49, 66, 77, 102, 120, 124], некоторые исследования сообщают об отсутствии какого-либо доказанного положительного эффекта антиоксидантной терапии идиопатического мужского бесплодия [22, 63]. Большинство опубликованных исследований не дают четких выводов относительно оптимального препарата для эмпирической терапии идиопатического мужского бесплодия [32], кроме этого, не подтвержден именно антиоксидантный эффект, так как не всегда оценивалась продукция активных форм кислорода в сперме до и после лечения [48]. Зачастую

исследование влияния тех или иных многокомпонентных антиоксидантных препаратов имеют небольшой размер выборки, отличаются дозировкой и длительностью терапии, а также отсутствием контроля [66]. На данный момент ни одно исследование не установило оптимальный препарат, дозу и продолжительность эмпирической терапии идиопатического мужского бесплодия. В большинстве исследований оценивается эффект препарата на показатели спермограмм, оценка же наступления беременности в браке зачастую не проводится [169]. Консенсусное руководство Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) в 2017 году пришло к выводу, что в настоящее время недостаточно доказательств в поддержку использования антиоксидантов при мужском бесплодии из-за отсутствия стандартизированной меры оценки оксидативного стресса и непоследовательного отбора подходящих пациентов в различных исследованиях [120]. Так же без четких рекомендаций по надлежащему применению антиоксидантов существует риск их чрезмерного использования у мужчин, которые затем могут испытывать задержку в доступе к более эффективным методам лечения (например, вспомогательные репродуктивные технологии или лечение варикоцеле) [105]. Таким образом, до сих пор нет единого мнения о клинической эффективности антиоксидантной терапии при мужском бесплодии. В связи с чем возрастает актуальность работ по поиску возможных причин патоспермии и путей их коррекции.

По данным некоторых исследований в основе оксидативного стресса лежит изменение среды обитания современного человека, образа жизни и характера питания [3, 42, 131].

1.3 Роль микронутриентов в сперматогенезе

Все чаще встречаются результаты современных эпидемиологических исследований в урологии, которые свидетельствуют о том, что возросший

удельный вес мужской infertility неразрывно связан с «неинфекционной эпидемией XXI века»: метаболический синдром и ожирение [76, 97]. Ожирение приводит к нарушению репродуктивной функции за счет эндокринологических и тепловых механизмов [116, 155]. Крупные исследования выявило значительную отрицательную связь между ожирением и ухудшением параметров спермы [39, 89]. В своем докладе «Ожирение и репродукция: мнение комитета», в 2015 г. Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) пришло к выводу, что «ожирение у мужчин может быть связано с нарушением репродуктивной функции» [117].

Связь между ожирением и мужским бесплодием, вероятно, многофакторна [165]. Сперматогенез регулируется взаимодействием между гипоталамусом, гипофизом и яичками [116]. Начальным звеном регуляции сперматогенеза является передняя доля гипоталамуса, в которой синтезируется гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), оказывающий регулирующее влияние на гипофиз, в передней доле которого синтезируются гормоны непосредственно регулирующие работы тестикулярной ткани: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ) [45]. В ткани яичка фолликулостимулирующий гормон регулирует работу сперматогенного эпителия, который синтезирует протеины участвующие в сперматогенезе, транспорте и созревании сперматозоидов, а также гомеостаз семенной плазмы [116]. С другой стороны, ЛГ действует на гранулоциты, стимулируя выработку тестостерона. У мужчин с ожирением в сравнении с мужчинами без избытка жировой ткани чаще выявляется более низкий уровень сывороточного тестостерона [38]. Избыток жировой ткани также приводит к увеличению конверсии тестостерона в эстрадиол, что может привести к вторичному гипогонадизму через подавление гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [145]. Помимо этого, эстрогены отрицательно регулируют секрецию гонадотропин-рилизинг гормона, лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, определяющих функциональные связи между головным мозгом и яичками [76]. Кроме того, было выдвинуто предположение, что избыток мошоночного жира

повышает температуру мошонки, что приводит к ухудшению качества спермы [136]. Исследования на животных показали прямое негативное воздействие на сперматогенез высоких уровней эстрогенов [83]. Избыточное потребление высококалорийных продуктов, богатых насыщенными жирными кислотами и трансжирами могут приводить к накоплению жирных кислот и жирорастворимых токсических элементов в тестикулярной ткани, что приводит к нарушению сперматогенеза и низкому синтезу тестостерона клетками Лейдига [56].

Однако не только ожирение негативно сказывается на мужской репродуктивной функции. Неадекватные диетические привычки такие как нерегулярность питания или снижение калорийности, низкое потребление антиоксидантов и дефицит питательных веществ так же выявляются при мужском факторе бесплодия [4, 50]. В то же время осознание связи мужской репродуктивной функции с какими-либо микронутриентами ограничивается лишь данными, опубликованными в исследованиях о положительном эффекте применения различных витаминов: аскорбиновой кислоты, витаминов В9, витамина Е, Д, микроэлементов селене и цинк, полиненасыщенных жирных кислот, аминокислот в качестве компонентов различных препаратов, однако именно связь потребления продуктов питания, содержащих эти эссенциальные микронутриенты изучена недостаточно [115]. В связи с тем, что потребляемые нами продукты питания являются сложными многосоставными объектами, традиционный подход к оценке взаимосвязи между потребляемыми продуктами и заболеванием, который концентрируется на эффектах питательных веществах по отдельности, может оказаться недостаточным для учета совокупных взаимосвязей и синергетических эффектов на биодоступность, уровни циркуляции, метаболизм и выведение питательных веществ [127].

Связь адекватного функционирования мужской репродуктивной системы с некоторыми питательными веществами начали рассматривать с 1980-х годов [23]. На протяжении десятилетий изучение потенциально модифицируемых факторов риска мужского бесплодия в целом и патоспермии в частности было сосредоточено на выявлении потенциального воздействия токсикантов

окружающей среды, в связи с чем многие исследования в урологии приблизились к изучению отдельных диетических факторов как потенциальных носителей химических веществ окружающей среды [114]. Особенно популярной гипотезой было рассмотрение некоторых диетических факторов в качестве источников экзогенных антиандрогенных или проэстрогенных пищевых воздействий (из молочных, мясных и соевых продуктов), которые могут влиять на сперматогенез [138]. В настоящее время появляется все больше информации, доказывающей роль питания в функционировании репродуктивной системы [55, 56, 116]. Большинство этих исследований были сосредоточены на роли конкретных питательных веществ или пищевых соединений, в то время как некоторые из них изучают общие диетические модели [34]. В исследованиях оценивается связь потребления некоторых продуктов питания и показателей спермограммы, так низкое потребление овощей, фруктов, мяса птицы и морепродуктов было связано с высоким риском снижения подвижности и морфологии сперматозоидов [131]. Например, в поперечном исследовании M. Vujkovic et al. (2019) среди 161 мужчины субфертильных пар, проходящих ЭКО в Нидерландах, были определены две модели питания: основная группа включала мужчин, которые придерживались принципов так называемого «здорового питания», отличающийся достаточным содержанием в рационе продуктов растительного происхождения, злаковых, рыбы и морепродуктов, при этом уделялось внимание снижению потребления мясных полуфабрикатов, продуктов с высоким гликемическим индексом, в том числе кондитерских и хлебобулочных изделий, контрольная группа исследований каких-либо рекомендаций по питанию не придерживалась. Диетическая модель в основной группе показала связь с более низкой фрагментацией ДНК сперматозоидов, в то время как в контрольной группе отмечена более высокая концентрацией сперматозоидов. В исследовании Jurewicz et al. (2018), среди 336 мужчин, проведена аналогичная оценка особенностей питания и параметров эякулята. В этом исследовании диета с высоким потреблением фруктов, овощей, бобовых и цельных злаков показала положительную связь с увеличением концентрации

сперматозоидов, повышением уровня тестостерона и снижением индекса фрагментации ДНК [57]. Таким образом пищевые модели, оцененные в этих двух исследованиях схожи высоким содержанием фруктов, овощей, бобовых и цельных злаков с качеством спермы. Так называемая средиземноморская диета также характеризуется высоким потреблением фруктов, овощей, бобовых и цельных злаков, а также низким потреблением мяса и насыщенных жирных кислот. Приверженность средиземноморской диете положительно связана с более высокой концентрацией сперматозоидов, общим количеством сперматозоидов и подвижностью сперматозоидов [55]. Так же исследованиях показано, что приверженность к средиземноморской диете позитивно отражается на состоянии общего здоровья [24]. Связь между приверженностью к средиземноморской диете и качеством спермы опосредовано различными механизмами. Средиземноморская диета отличается преобладанием в рационе рыбы и морепродуктов, которые характеризуются высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот класса омега-3. А как известно именно тестикулярная ткань и сперматозоиды отличаются исключительным содержанием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в частности докозагексаеновой кислоты (ДГК) [55]. Кроме того, морепродукты характеризуются высокой долей жирорастворимых витаминов, которые играют одну из ключевых ролей в сперматогенезе и оплодотворении [91]. Средиземноморская диета также характеризуется высоким потреблением фруктов и овощей, богатых антиоксидантами, такими как бета-каротин и витамины Е и С, которые, также принимают активное участие в сперматогенезе [76].

Рационы, богатые мясными полуфабрикатами, соевыми продуктами, картофелем, необезжиренными молочными продуктами, кофе, алкоголем и подслащенными сахаром напитками, и сладостями в значительной степени связаны с ухудшением морфологии сперматозоидов [131].

Для адекватного функционирования репродуктивной системы обязательны нормальный уровень гормонов и содержания микронутриентов [75, 112]. Однако в современном мире за последние годы значительные изменения произошли в характере питания, при гигиенической оценке структуры рациона различных

групп населения отмечен дисбаланс в потреблении макро и микронутриентов, дефицит многих витаминов и микроэлементов [96]. Пищевые дисбалансы массово распространены в нашей стране, по некоторым веществам охватывают до 97% населения, данные изменения актуальны и для Омской области, что находит отражение в эпидемиологических исследованиях питания в нашем регионе [21, 76]. Во многих странах отмечена сформировавшаяся в наши дни проблема дефицита потребления некоторых незаменимых микронутриентов [131]. Вероятно, связано это с уменьшением энергозатрат современного мужчины, а, следовательно, уменьшением количества пищи, потребляемой в течении суток. С уменьшением объема пищи закономерно происходит снижение поступления микронутриентов [19].

В отличие от других факторов риска мужского бесплодия (генетических, эндокринных и др.), которые иногда не могут быть подвержены коррекции, диетические факторы, дефицит микронутриентов представляют потенциальную возможность для вмешательства [75]. Соблюдение принципов здорового питания является безопасным средством коррекции параметров эякулята [131]. В связи с чем информирование пациентов о влиянии некоторых продуктов питания на показатели спермограммы должно быть неотъемлемой частью врачебной консультации, при этом в настоящее время нет четких клинических рекомендаций по питанию для пациентов мужского пола, обращающихся по поводу бесплодия в браке [114].

Таким образом, картина взаимосвязи между питанием и фертильностью мужчин далека от полной. Однако всё же накоплен значительный объем данных, полученных в ходе исследований, свидетельствующих о том, что диетические схемы питания, в целом согласующиеся с теми, которые уже пропагандируются для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических заболеваний, могут быть полезны и для мужской фертильности [114]. При этом необходимы дополнительные исследования, чтобы понять, как регуляция потребления некоторых микронутриентов влияет не только на параметры спермы, но и на наступление беременности. В связи с этим на наш взгляд анализ

микронутриентной насыщенности и возможности его персонифицированной коррекции, как метод лечения мужского бесплодия является перспективным методом преодоления бесплодия в браке в целом.

1.4 Проблема диагностики воспалительного фактора мужского бесплодия

В настоящее время в урологии существует определенная сложность в диагностике мужского бесплодия. По данным разных авторов до 60% случаев патоспермии связано с воспалением добавочных желез репродуктивной системы, включая хронический простатит [158]. Состояния, возникающие в результате острого воспалительного процесса, сопровождающиеся характерной клинической картиной (боль в промежности, симптомы нарушенного мочеиспускания и др.), не представляют трудностей в диагностике, имеются соответствующие клинические рекомендации по их лечению и лечению осложнений [156]. Однако у большинства бесплодных мужчин воспаление органов уrogenитального тракта протекают бессимптомно, что свидетельствует о высокой частоте хронических заболеваний [46]. После инвазии мужских половых путей микроорганизмами на первом этапе бактериальной инфекции уrogenитального тракта можно наблюдать значительное количество бактерии в эякуляте без лейкоцитов, которые появляются в сперме на второй стадии развития инфекционно-воспалительного процесса, третья стадия часто представлена изолированной лейкоцитоспермией [56]. При этом наличие или отсутствие лейкоспермии не коррелирует с бактериоспермией или каким-либо параметром спермограммы [129]. При воспалительном процессе в добавочных железах репродуктивной системы, включая хронический простатит происходит нарушение целостности мембран сперматозоидов и митохондриальной активности [108], нарушения акросомальной реакции, снижение жизнеспособности, морфологии, количества и подвижности сперматозоидов [87], отмечено отрицательное влияние на индекс

фрагментации ДНК сперматозоидов [153]. На фоне бактериоспермии отмечено снижение количества эмбрионов хорошего качества, тем самым снижается эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий [52]. Механизмы снижения качества эякулята, возникающие у пациентов с хроническим простатитом, можно разделить на три категории: прямое повреждающее действие патогенов; аутоиммунный процесс, индуцированный воспалением; нарушение функции сперматозоидов вследствие снижения физико-химических свойств секрета предстательной железы [158]. Хронический простатит относится к потенциально устранимым факторам мужского бесплодия. Однако учитывая, что наиболее распространенной является его абактериальная форма [87] возникают объективные трудности в подтверждении данного диагноза и дальнейшего назначения этиотропной терапии. Соответственно неадекватное антибактериальное сопровождение может снижать эффективность проводимого лечения, а гиподиагностика может приводить к неверно выстроенной тактике поиска причин мужского бесплодия. В связи чем возрастает необходимость повышения качества диагностики этиологического фактора.

Для хронического простатита характерны определённые морфологические изменения, происходящие в тканях предстательной железы: на фоне воспалительного отека интерстициальной ткани происходит формирование дистрофических и фиброзных изменений соединительнотканной стромы, которые приводят к уменьшению просвета выводных протоков в предстательной железе, сужение просвета протоков приводит к формированию застоя секрета предстательной железы с последующей кистозной трансформацией ацинусов, процесс усиливается формированием гнойных пробок и конкрементов [9, 20]. При хроническом простатите усиливается фиброз ткани, прогрессирующее избыточное накопление коллагена, что подтверждается данными исследований [18, 121].

При этом не только само хроническое воспаление является причиной формирующегося фиброза ткани предстательной железы, такие факторы как гипоксия, оксидативный стресс и хроническая ишемия так же рассматриваются

как возможные причины этого патологического процесса [141]. Степень выраженности воспалительного процесса, а вместе с тем и фиброза ткани предстательной железы переменны, как и степень проходимости протоков, которые дренируют воспалительные очаги, от полной проходимости вплоть до полной обструкции протока [16]. На наш взгляд, именно нарушение процесса пассажа секрета предстательной железы является одной из возможных причин затруднений в выявлении этиологического фактора хронического простатита и преобладания его абактериальной формы в 90% случаев [153]. Поэтому мы считаем, что возможное воздействие на возникающие морфологические изменения приведет к восстановлению адекватного пассажа секрета предстательной железы и как следствие повышение качества обнаружения микроорганизмов при бактериологическом исследовании эякулята.

Данные полученные в ряде исследований показали уменьшение процесса фиброобразования ткани предстательной железы на фоне воспалительного процесса при применении коллагеназ [16]. Одним из возможных препаратов, который может рассматриваться как средство уменьшающее фиброз является фермент бовгиалуронидазы азоксимера – комплексное лекарственное средство, обладающее ферментативной (гиалуронидазной) активностью пролонгированного действия. Эффективность данного препарата связана со способностью уменьшать воспалительный отек ткани, «деполимеризовать матрикс соединительной ткани в фиброзно-гранулематозных образованиях, а также подавление обратной регуляторной реакции, направленной на синтез компонентов соединительной ткани».

РЕЗЮМЕ

Проблема мужского фактора бесплодного брака является значимым медико-социальным фактором. Полиэтиологичность этого состояния предопределяет сложность эффективной курации. В ситуации невозможности однозначно вычленить один или несколько причинных факторов в настоящее время получил своё распространение синдромальный подход, выразившийся в назначении антиоксидантов. Однако, при консенсусном мнении об эффективности такого лечения, сохраняются широкая дискуссия по конкретному кругу действующих веществ, их комбинаций, оптимальных сроках и дозах назначения.

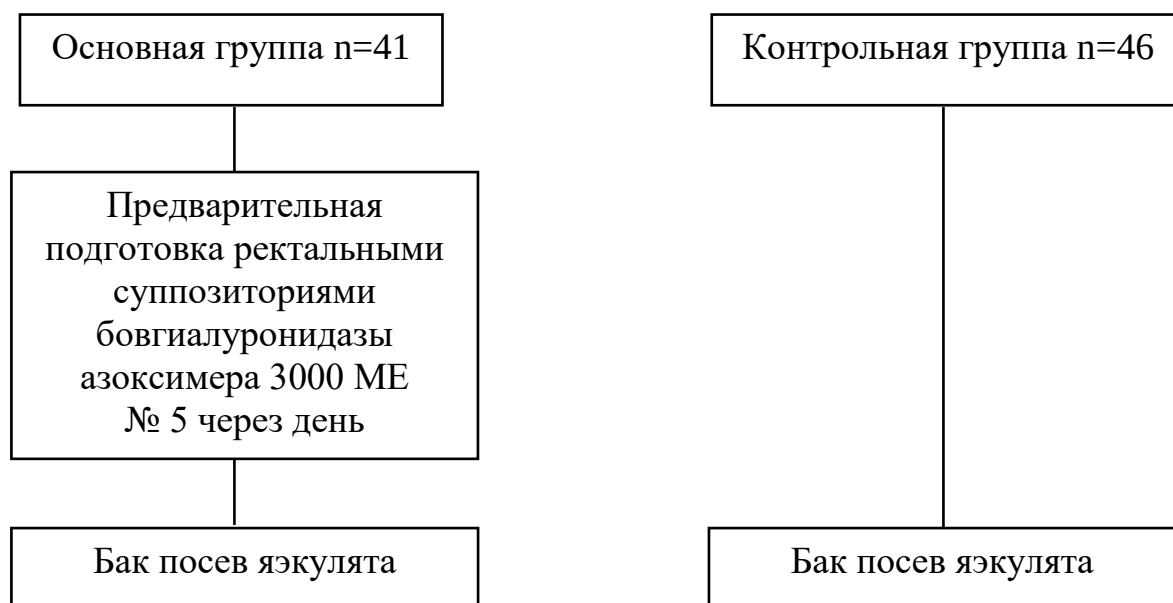
Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации поставленных в работе целей и задач нами запланированы и выполнены четыре исследования: два исследования по типу случай-контроль и два клинических проспективных исследования.

Дизайн исследования

I этап – повышения точности выделения группы пациентов с идиопатическим мужским бесплодием путем повышения качества диагностики воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы (клиническое проспективное исследование).

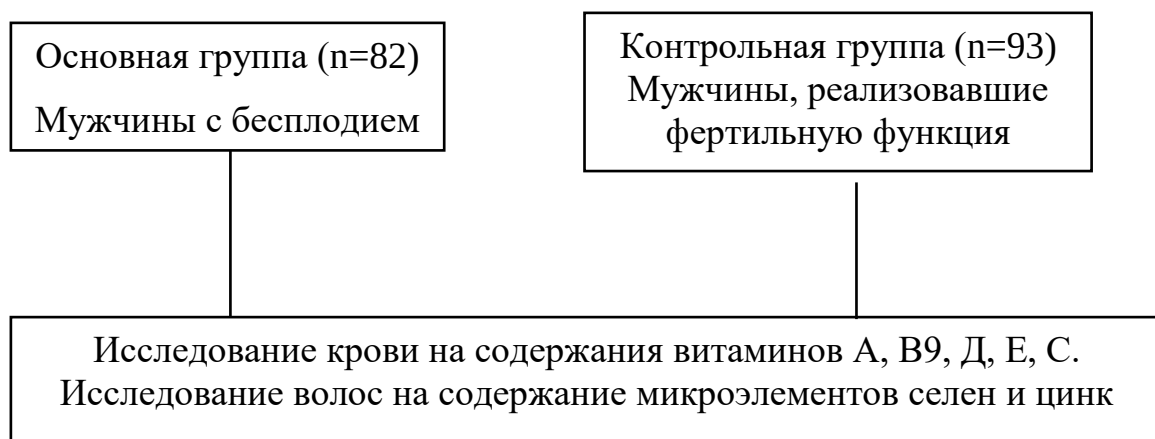


II этап – изучения структуры питания пациентов с мужским бесплодием (случай-контроль).

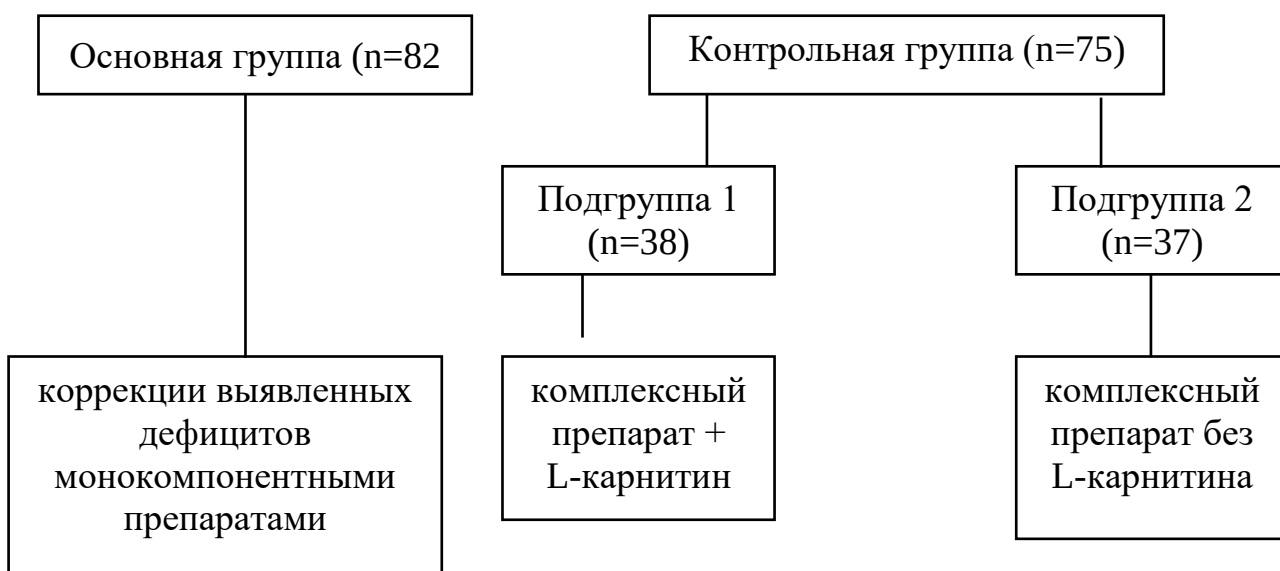
В исследовании приняли участие мужчины старше 18 лет (n=36), с установленным диагнозом «мужское бесплодие». В группе исследования участники заполняли дневники питания и анкеты, рекомендованные «ФИЦ питания и биотехнологии» для эпидемиологических исследований питания

населения, по результатам которых проведена гигиеническая оценка характера и структуры питания мужчин с бесплодием.

III этап – выявление микронутриентов, факт дефицита которых критически связан с идиопатическим мужским бесплодием (случай-контроль).



IV этап – коррекция выявленных критически значимых дефицитов микронутриентов у пациентов с мужским бесплодием (клиническое проспективное исследование).



2.1 Повышения результативности обнаружения микроорганизмов в эякуляте пациентов с мужским бесплодием

Для более точной и корректной диагностики идиопатического мужского бесплодия путем повышения качества обнаружения микроорганизмов проведено клиническое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах. В данном исследовании принимали участие 87 мужчин старше 18 лет (в возрасте от 22 до 41 года), обратившихся за амбулаторной медицинской помощью с жалобами на отсутствие беременности в браке сроком более 12 месяцев. Участники исследования подверглись обследованию согласно клиническим рекомендациям Российского общества урологов по диагностике и лечению мужского бесплодия.

Критерии исключения из исследования:

- инфекции передаваемые половым путем, обнаруженные в мазке из уретры (*Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus*, *Herpes Simplex Type 1, 2*);
- наличие клинически активного воспалительного процесса органов мочеполовой системы;
- наличие сопутствующей патологии, на момент исследования требующей коррекции.

Перед началом проведения исследования участники были разделены на основную (n=41) и контрольную (n=46) группы. Длительность отсутствия зачатия в браке в основной группе исследования составила $3,7 \pm 2,6$ лет, в группе контроля $3,1 \pm 2,4$ года. В основной группе исследования средний возраст составил $32,7 \pm 6,0$ лет, в группе контроля $32,4 \pm 8,3$ лет (таблица 1). В основной группе сдаче эякулята для культурального исследования предшествовало назначение и применение пяти суппозиторий бовгиалуронидазы азоксимера в дозировке 3000 МЕ применяемых ректально через день. Пациенты из группы контроля

никакой дополнительной подготовки к сдаче спермы для микробиологического исследования не проходили. Сбор эякулята осуществлялся после полового воздержания в течение 3-5 суток. Перед сдачей спермы участник исследования совершал акт мочеиспускания. Сдача анализа проводилась в специально оборудованной комнате (мастурбационная) непосредственно в лаборатории, проводившей исследование. Материал для бактериологического исследования собирался при помощи мастурбации в специальный стерильный контейнер с широким горлышком. За клинически значимый титр микроорганизмов при бактериологическом исследовании эякулята согласно современным рекомендациям принята величина $\geq 10^3$ КОЕ/мл [1, 156]. Отдельно стоит отметить следующий анамнестический факт – большая часть мужчин (50 из 87), участвовавших в исследовании, ранее обращались за медицинской помощью по поводу инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, в том числе по поводу острого орхоэпидидимита, острого простатита, ИППП, хронического простатита категории II, IIIa, IIIb и достоверного отличия по данному факту выявлено не было: 22 пациента из основной группы и 28 из группы контроля ($p > 0,05$). Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика групп

Показатель	Основная группа (n=41)	Контрольная группа (n=46)	p
Возраст, годы	32,7±6,0	32,4±8,3	p>0,5
Длительность бесплодия, годы	3,7±2,6	3,1±2,4	p>0,5
Осложненный урологический анамнез	22 (53,6%)	28 (60,9%)	p>0,05
Острый орхоэпидидимит	0	1	p>0,05
Острый простатит	0	1	p>0,05
ХП II	2	2	p>0,5
ХП IIIa/IIIb	12 (28,2%)	13 (23,1%)	p>0,5
ИППП	8	11	p>0,5

Статистический анализ полученных результатов выполнили с использованием программного обеспечения Statistica v.10 («StatSoft»), о достоверности различий судили при помощи непараметрического критерия χ^2 . Достоверность полученных данных анализировали с помощью критерия Фишера, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.2 Изучения структуры питания пациентов с мужским бесплодием

С целью изучения структуры питания пациентов с мужским бесплодием, а также последующим сравнением полученных результатов с «Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения» выполнено исследование случай-контроль. Группа исследования была представлена 36 мужчинами старше 18 лет (средний возраст 34 года (95% ДИ 29,5÷38,49), давшими согласие на участие в исследовании и постоянно проживающих на территории Омской области в течение 1 года, предшествующего началу исследования. У всех участников исследования имелись жалобы на отсутствие беременности в браке более 1 года и выявленная патоспермия в не менее чем двух спермограммах сданных с разницей две и более недели. Исследование эякулята проводилось согласно рекомендациям «Руководства ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека» [1].

Гигиеническая оценка структуры и характера пищевого рациона участников исследования проводилась методами «анализа частоты потребления пищи и суточного воспроизведения питания (рекомендованными ФИЦ питания и биотехнологии для эпидемиологических исследований питания)», для оценки нутриентного статуса потребляемых продуктов применили «расширенную региональную базу химического состава продуктов питания». Аккумуляцию первичных сведений проводили путем заполнения анкет и дневников питания. Итоговый материал, полученный в результате проведенного исследования:

объем потребления макро- и микронутриентов (всего по 61 нутриентам; при этом учитывались потери при очистке продукта, кулинарной обработке продукта, содержание съедобной части) в последующем сравнивался с нормами потребления, приведенными в методических рекомендациях МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.). Данные методические рекомендации – нормативный документ, регламентирующий «величины физиологически обоснованных современной наукой о питании норм потребления незаменимых (эссенциальных) пищевых веществ и источников энергии, адекватные уровни потребления микронутриентов и биологически активных веществ с установленным физиологическим действием» [10]. Опубликованные МР 2.3.1.2432-08 регламентируют необходимые объёмы потребления основных макро- и микронутриентов для различных групп лиц в том числе: взрослых и детей, мужчин и женщин, но не привязаны к территории проживания и не зависят от возраста взрослого мужчины или женщины.

2.3 Выявление критически значимых дефицитов микронутриентов у пациентов с мужским бесплодием

Для выявления микронутриентов, факт дефицита которых критически связан с идиопатическим мужским бесплодием проведено исследование случай-контроль. В данном исследовании приняли участие совершеннолетние пациенты в возрасте от 22 до 53 лет, постоянно проживающие на территории Омской области и давшие согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Основная группа (n=82) была представлена мужчинами, обратившимися к урологу на амбулаторный прием с жалобами на отсутствие желаемой

беременности в браке более 1 года регулярной половой жизни без контрацепции, также у данных пациентов выявлены изменения в эякуляте в не менее чем двух спермограммах, сданных с разницей две и более недели. Исследование эякулята проводилось согласно рекомендациям «Руководства ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека» [1]. Длительность бесплодия участников исследования составил $4,3 \pm 2,66$ года. Контрольную группу составили мужчины ($n=93$) реализовавшие свою фертильную функцию (на момент участия в исследовании жены на III триместре беременности). Участники исследования из основной группы были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества урологов.

Критерии не включения в исследование:

- азооспермия;
- криптозооспермия;
- крипторхизм в анамнезе;
- инфекционный паротит в сочетании с орхитом в анамнезе;
- гипогонадизм (первичный и вторичный), гиперпролактинемия, гипотиреоз, гипертиреоз;
- установленные генетические причины бесплодия;
- пиоспермия и/или клинически значимый рост микрофлоры в посевах эякулята;
- выявленные инфекции, передаваемые половым путем (анализ отделяемого из уретры методом ПЦР на: *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus*, *Herpes Simplex Type 1, 2*);
- системные заболевания (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, системная красная волчанка, прием глюкокортикостероидов, пациенты с онкологическими заболеваниями);
- иммунная форма бесплодия, подтвержденная с помощью выполнения MAR-теста;

- женский фактор бесплодного брака;
- прием поливитаминных препаратов в течение последних шести месяцев.

Достоверного различия по возрасту участников исследования из основной ($31,5 \pm 3,7$ лет) и контрольной группы ($32,6 \pm 5,4$) не отмечено. Также не найдена достоверная разница по индексу массы тела у участников исследования (в основной группе $27,4 \pm 3,2$; в контрольной группе $26 \pm 3,3$; $p > 0,05$). По количеству лиц с вредными привычками (курение сигарет, употребление алкоголя) также не выявлено достоверного различия. При этом в исследовании мы не ставили задачу оценить зависимость изменения параметров эякулята от степени привязанности к той или иной пагубной привычке. Данный фактор указывается как факт в анамнезе. Более детальный разбор не входил в наше исследование. Сравнение групп представлено таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение групп

Исследуемый параметр	Основная группа	Контрольная группа	p
Возраст (лет)	$31,5 \pm 3,7$	$32,6 \pm 5,4$	$p > 0,5$
Индекс массы тела	$27,4 \pm 3,2$	$26 \pm 3,3$	$p > 0,05$
Курение (всего человек)	42	57	$p > 0,05$
Алкоголь (всего человек)	76	89	$p > 0,5$

Среди наиболее часто обсуждаемых в урологии микронутриентов, которые применяются при эмпирическом лечении идиопатического мужского бесплодия можно выделить витамины А, В9, С, Е, Д и микроэлементы селен и цинк [32]. В связи с этим именно определение уровня этих микронутриентов являлось целью данного раздела работы.

Уровень насыщенности витаминами А, В9, Д, Е и С определяли в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Высокоэффективная жидкостная хроматография является наиболее современным и точным физико-химическим

методом, позволяющим разделять и идентифицировать сложные смеси веществ, в том числе биожидкостей. Масс-детектор (МС) ионизирует пробу и использует анализатор массы для определения массы ионов и их заряд, что позволяет максимально точно и достоверно определить искомые вещества.

Уровень микроэлементов селен и цинк определяли в волосах методом атомно-абсорбционная спектрометрия [12]. Данный метод количественного элементного анализа, позволяет проводить одноэлементный анализ в различных средах.

Статистическую обработку результатов с применением непараметрических данных проводили с помощью пакета программ Statistica10.0. При статистическом анализе критический уровень значимости «р» принимался равным 0,05. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – среднее отклонение.

2.4 Коррекция выявленных критически значимых дефицитов микронутриентов у пациентов с мужским бесплодием

Для оценки эффективности коррекции выявленных дефицитов монокомпонентными препаратами проведено клиническое исследование. Объектом проведенного исследования являлись 157 мужчин постоянно проживающих в омском регионе. На момент начала исследования все мужчины были старше 18 лет, а средний возраст участников исследования составил $33,7 \pm 5,4$ лет. У всех участников исследования врачом урологом установлен диагноз мужское бесплодие на основании длительности бесплодного брака более 1 года и выявленной патоспермии в не менее чем двух спермограммах выполненных согласно рекомендациям «Руководства ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека» [1].

Все участники исследования были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества урологов.

Критерии исключения из исследования:

- азооспермия;
- криптозооспермия;
- крипторхизм;
- инфекционный паротит в сочетании с орхитом в анамнезе;
- гипогонадизм (первичный и вторичный), гиперпролактинемия, гипотиреоз, гипертиреоз;
- установленные генетические причины бесплодия;
- пиоспермия и/или клинически значимый рост микрофлоры в эякуляте;
- выявленные инфекции, передаваемые половым путем (анализ отделяемого из уретры методом ПЦР на: *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus*, *Herpes Simplex* Type 1, 2);
- системные заболевания (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, системная красная волчанка, прием глюкокортикостероидов, пациенты с онкологическими заболеваниями);
- иммунная форма бесплодия, подтвержденная с помощью выполнения MAR-теста;
- женский фактор бесплодного брака;
- прием поливитаминных препаратов в течение последних шести месяцев.

Пациенты, участвовавшие в исследовании в обязательном порядке, дали согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных

У всех мужчин, принявших участие в исследовании определяли уровня содержания витаминов А, В9, Д, Е, С в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и исследовали волосы на содержание селена и цинка методом атомно-адсорбционной спектрометрии.

В дальнейшем все пациенты были рандомизированы на две группы. В основной группе было 82 участника исследования. Контрольную группу составили 75 мужчин, данная группа в последующем была рандомизирована на две контрольные подгруппы 1 и 2. Достоверного отличия по возрасту участников исследования, длительности бесплодия и по показателям спермограмм не выявлено. Так же в группах исследования произведена оценка конституциональных типов телосложения по М.В. Черноруцкому как более приближенных к характеристикам питания в отличие от индекса Соловьева, который описывает генетические закладки, которые в виду особенностей полового развития, роста, взросления могут претерпевать изменения. По данному фактору, а также индексу массы тела статистически достоверной разницы не выявлено. Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика основной и контрольной подгруппы 1 и 2

Исследуемый параметр		Основная группа (n=82)	Подгруппа 1 (n=38)	Подгруппа 2 (n=37)
Возраст (полных лет)		33,6±5,2 (33; 25-53)	33,8±5,7 (33; 22-53)	33,1±5,0 (33; 21-50)
Возрастные группы	20-30 лет	22 человека	11 человека	13 человек
	31-40 лет	50 человек	22 человека	20 человек
	41-50 лет	9 человек	4 человек	4 человек
	51-60 лет	1 человек	1 человек	0 человек
Длительность бесплодия (полных лет)		3,4±2,2 (3; 1-13)	3,5±2,3 (3; 1-12)	3,3±2,2 (3; 1-11)
Индекс массы тела		27,5±3,4	27,1±3,6	27,3±3,5
Конституциональные типы (по М.В. Черноруцкому)		—	—	—

Продолжение таблицы 3

Исследуемый параметр	Основная группа (n=82)	Подгруппа 1 (n=38)	Подгруппа 2 (n=37)
Гипостеники (астеники)	9	4	2
Нормостеники	69	33	31
Гиперстеники	4	2	3
Примечание – все значения представлены как среднее значение±стандартное отклонение (медиана; 95% доверительный интервал); – не корректное указание: либо/либо. По исследуемым параметрам достоверного различия, не выявленного $p>0,05$.			

Участникам исследования из основной группы (n=82) в соответствии с выявленным у них дефицитами (критически низким уровнем исследуемых витаминов и микроэлементов) проводили персонифицированную коррекцию уровня микронутриентов путем назначения конкретных монокомпонентных препаратов. С целью коррекции нарушений в спермограмма в данной группе исследования применялись препараты свободно реализуемыми в аптечной сети. Участникам исследования были назначены препараты в максимально разрешенных суточных дозировках (согласно официальной инструкции к препарату).

В зависимости от выявленных дефицитных состояний пациентам с мужским бесплодием основной группы исследования были назначены одно или несколько следующих веществ:

- Витамин Е 100 мг × 1 р/день;
- Витамин С 250 мг × 2 р/день;
- Цинка пиколинат 22 мг 1 р/день;
- Селен 100 мкг 1 р/день.

Ниже приведено количество пациентов, получавших ту или иную комбинацию препаратов:

Только Витамин С получали 20 человек из 82.

Витамин С + цинка пиколинат получали 12 человек.

Витамин С + селен получали 9 человек.

Витамин С + селен + цинка пиколинат получали 15 человек.

Витамин С + витамин Е получали 2 человека.

Витамин С + витамин Е + цинка пиколинат получали 12 человек.

Витамин С + витамин Е + селен получали 5 человек.

Комбинацию из всех препаратов: Витамин С + витамин Е + селен + цинка пиколинат получали 17 человек.

В обеих контрольных подгруппах исследования эмпирическую терапию идиопатического мужского бесплодия проводили комплексными препаратами, свободно реализуемыми в аптечной сети. В контрольной подгруппе 1, состоявшей из 38 участников исследования, в качестве эмпирической терапии мужского бесплодия назначен многокомпонентный препарат, содержащий L-карнитин. В подгруппе 2 (n=37) пациенты принимали комплексные поливитаминные препараты без L-карнитина в своем составе. В основной группе и подгруппах 1 и 2 курс лечения составил 3 месяца [49].

Сравнительная характеристика показателей спермограмм основной и контрольной группы представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика показателей спермограмм основной и контрольной группы

Исследуемый параметр	Основная группа	Контрольная группа	p
Объем эякулята (мл)	3,3±1,4 (3,1; 1,6-9)	3,1±1,3 (3; 1-8)	p>0,05
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	54,6±46,2 (45; 6,7-144)	62,5±49,5 (46,1; 5,2-207,3)	p>0,05
Общее количество сперматозоидов (млн)	152±117,9 (135; 17,4-467)	182,4±131,3 (147,5; 15,6-431,2)	p>0,05

Продолжение таблицы 4

Исследуемый параметр	Основная группа	Контрольная группа	p
Общая подвижность (%)	34,8±12,6 (32; 16,7-66)	35,5±10,1 (39,6; 10,3-55,0)	p>0,05
Прогрессивная подвижность (%)	21,2±8,8 (19,8; 7,5-47)	21,1±12,0 (23; 2,2-45)	p>0,05
Морфология (% по Крюгеру)	2,1±0,7 (3,7; 2-6)	2,3±0,9 (3; 1-4)	p>0,05

Сравнительная характеристика показателей спермограмм основной и контрольной подгруппе 1 и 2 представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика показателей спермограмм в контрольной подгруппе 1 и 2

Показатель	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Уровень p
Объем эякулята (мл)	2,9±1,1 (2,9; 2,5-3,3)	3,2±1,5 (3,0; 2,7-3,7)	p>0,05
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	66,2±47,8 (54,8; 50,5-81,9)	58,7±51,6 (46,1; 41,4-75,9)	p>0,05
Общее кол-во сперматозоидов (млн)	190,6±123,6 (168,4; 150,0-231,3)	173,9±139,9 (131,9; 127,2-220,6)	p>0,05
Общая подвижность, %	33,5±10,3 (36,3; 30,0-36,9)	37,6±9,6 (41,7; 34,4-40,8)	p>0,05
Прогрессивная подвижность, %	19,1±11,8 (22,0; 15,2-23,1)	23,2±12,0 (23,1; 19,2-27,2)	p>0,05
Морфология (% по Крюгеру)	2,1±0,9 (2; 1,8-2,4)	2,5±0,9 (3; 2,2-4)	p>0,05
Примечание – все значения представлены как среднее значение±стандартное отклонение (медиана; 95% доверительный интервал).			

Статистически значимых различий по показателям спермограмм между основной и двумя контрольными подгруппами не выявлено. Достоверного различия по показателям спермограмма между подгруппой 1 и подгруппой 2 между собой не выявлено.

Математический анализ полученного материала проводили с помощью программного обеспечения Statistica v.12, о достоверности различий судили при помощи непараметрического критерия χ^2 . Использованы методы непараметрической статистики. Для оценки достоверности результатов при сравнении групп применены непараметрические критерии (Mann-Whitney). Цифровые данные представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя величина, m – доверительный интервал. Достоверность полученных данных анализировали с помощью критерия Фишера, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Повышения результативности обнаружения микроорганизмов в эякуляте пациентов с мужским бесплодием

С целью повышения точности выделения группы пациентов с идиопатическим мужским бесплодием путем повышения эффективности мероприятий, направленных на верификацию возбудителя инфекционно-воспалительного процесса уrogenитальной области проведено клиническое исследование.

В основной группе (n=41) сдаче эякулята для микробиологического исследования предшествовало использование бовгиалуронидазы азоксимера 3000 МЕ в виде свечей, применяемых ректально по одной свече один раз в два дня в течение 10 дней. Положительный результат культурального исследования в основной группе получен у 19 (46,3%) исследуемых. В контрольной группе (n=46) перед сдачей эякулята для культурального исследования не проводилось какой-либо дополнительной предварительной подготовки. У восьми участников исследования из контрольной группы получен клинически значимый рост микрофлоры при бактериологическом исследовании эякулята (17,4%; $\chi^2=4,47$, $p<0,05$), что в целом соответствует доле выявления бактериальной флоры при хроническом простатите категории II – 10-15% согласно данным, опубликованным в литературе [153].

На втором этапе исследования 36 пациентам контрольной группы исследования, у которых ранее не был получен клинически значимый рост микрофлоры предложено повторное микробиологическое исследование эякулята по протоколу основной группы: использование бовгиалуронидазы азоксимера 3000 МЕ в виде свечей, применяемых ректально по одной свече один раз в два

дня в течение 10 дней. По данным повторных посевов спермы у 12 участников исследования (33% пациентов из группы контроля, у которых ранее не был выявлен клинически значимый рост) обнаружена концентрация бактерий выше 10×3 КОЕ. Стоит отметить, что частота выявления клинически значимого роста микроорганизмов в посевах спермы у пациентов из группы контроля после второго этапа исследования показала схожие результаты с основной группой (43,5 и 46,3% соответственно, $p=0,87$).

Особое внимание стоит обратить на участников исследования, которые имели указания в анамнезе на обращение за амбулаторной урологической помощью по поводу хронического простатита категории III. В основной группе исследования пациентов с исходно абактериальным простатитом было 12, у 10 из них получен клинически значимый рост микрофлоры в эякуляте. В группе контроля лишь у двоих пациентов с хроническим простатитом категории III из 13 при бактериологическом исследовании эякулята получен положительный результат ($\chi^2=4,199$; $p=0,041$). На втором этапе исследования, после использования бовгиалуронидазы азоксимера 3000 МЕ в виде свечей, применяемых ректально по одной свече один раз в два дня в течение 10 дней в группе контроля у 10 участников исследования получен клинически значимый рост микрофлоры в эякуляте.

Стоит отметить, что в контрольной группе на первом этапе исследования только у одного из двух пациентов, имеющих указания в анамнезе на обращения по поводу хронического простатита II категории, был получен клинически значимый рост микрофлоры. У второго мужчины положительный результат культурального исследования эякулята положительный результат был получен только лишь на втором этапе после использования бовгиалуронидазы азоксимера 3000 МЕ в виде свечей, применяемых ректально по одной свече один раз в два дня в течение 10 дней. У подавляющего большинства пациентов с хроническим абактериальным простатитом на фоне применения ректальных суппозиторий бовгиалуронидазы азоксимера 3000 МЕ по 1 суппозиторию через день № 5

получен положительный результат бактериологического исследования эякулята – клинически значимый рост микрофлоры.

Достоверного различия между основной и контрольной группами по микробиологическому профилю не выявлено. В подавляющем числе случаев выявлены энтеробактерии: *Escherichia coli* 41% и *Enterococcus faecalis* 38%. В 13% случаев выявлена *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus haemolyticus* выявлен в 8% случаев. Данные по распределению микроорганизмов схожи с результатами, опубликованным в доступной литературе [108]. На рисунке 2 представлено распределение по частоте выявления микроорганизмов.

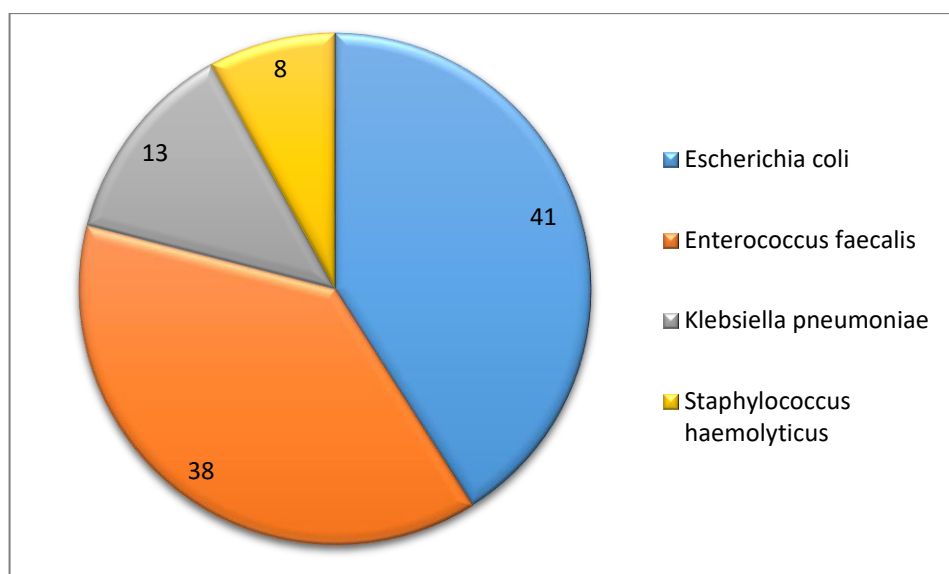


Рисунок 2 – Распределение по частоте выявления микроорганизмов, %

3.2 Изучения структуры питания пациентов с мужским бесплодием

С целью изучения структуры питания пациентов с мужским бесплодием выполнено исследование случай-контроль.

Выполнен анализ фактического питания участников исследования путём анкетирования, установлены уровни потребления основных макро – и микронутриентов, результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Фактическое среднесуточное потребление пищевых веществ и энергии

№ п/п	Показатель	P50	P25	P75	% лиц с потр. более ВФП	% лиц с потр. менее ВФП
1	2	3	4	5	6	7
1.	Калорийность, ккал.	2802,6	2323,9	3567,5	42,9	0,0
2.	Белки, г.	86,5	75,7	138,0	35,7	7,1
3.	Животный белок, г.	44,5	33,8	80,0	35,7	21,4
4.	Жиры, г	127,0	78,6	170,5	64,3	0,0
5.	Углеводы (всего), г.	359,5	279,7	427,4	21,4	21,4
6.	Пищевые волокна, г.	26,3	17,3	32,2	14,3	42,9
7.	Холестерин, г.	0,5	0,3	0,8	64,3	7,1
8.	Насыщенные ЖК (жирные к-ты), г.	37,7	21,8	41,3	57,1	21,4
9.	Мононенасыщенные ЖК, г.	44,2	26,3	48,4	71,4	0,0
10.	ПНЖК (полиненасыщенные ЖК), г.	25,7	18,7	49,5	21,4	35,7
11.	Витамин А, мг.	0,6	0,2	0,9	14,3	64,3
12.	Бета-каротин, мг.	5,2	2,9	7,6	28,6	42,9
13.	Витамин В1, мг.	1,3	1,2	1,7	0,0	21,4
14.	Витамин В2, мг.	1,5	1,2	2,1	0,0	35,7
15.	Витамин РР, мг.	15,4	13,6	24,5	0,0	50,0
16.	Витамин С, мг.	96,5	75,6	123,5	14,3	7,1
17.	Витамин Е, мг ток. экв.	22,7	14,9	43,7	57,1	7,1
18.	Пантотеновая кислота, мг.	5,7	3,8	6,8	0,0	14,3
19.	Витамин В6, мг.	2,1	1,8	3,0	0,0	7,1

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7
20.	Фолиевая кислота, мкг.	195,9	146,4	217,0	0,0	85,7
21.	Витамин В ₁₂ , мкг.	7,7	4,5	10,4	50,0	0,0
22.	Витамин Д, мкг.	0,9	0,6	1,9	0,0	100,0
23.	Биотин (витамин Н), мкг.	38,3	24,0	51,1	0,0	50,0
24.	Холин, мг.	401,9	296,4	720,1	0,0	28,6
25.	Кальций, мг.	882	605,2	1168	0,0	28,6
26.	Железо, мг.	24,9	16,4	26,7	57,1	0,0
27.	Магний, мг.	381,8	286,6	474,6	0,0	21,4
28.	Фосфор, мг.	1427,1	1076,4	1753,7	42,9	0,0
29.	Натрий, мг.	4464,9	3586	5227,2	92,9	0,0
30.	Калий, мг.	3372,1	2542,7	4084,3	0,0	0,0
31.	Сера, мг.	703,6	646,3	1233,9	0,0	7,1
32.	Иод, мкг.	142,3	103,1	183,6	0,0	42,9
33.	Кобальт, мкг.	34,2	32,1	59,9	0,0	0,0
34.	Марганец, мкг.	5275,1	3938,0	5742,7	57,1	14,3
35.	Медь, мкг.	2244,1	1452,9	2702,2	0,0	7,1
36.	Молибден, мкг.	113,5	92,9	154,1	0,0	7,1
37.	Фтор, мкг.	4125,2	3465,3	4924,2	14,3	21,4
38.	Цинк, мкг.	10973,5	9899,8	16960,8	0,0	50,0
39.	Алюминий, мкг.	2199,3	1679,4	3007,4	0,0	7,1
40.	Олово, мкг.	105,8	71,7	122,7	0,0	0,0
41.	Селен, мкг.	54,4	44,9	86,8	0,0	50,0
42.	Стронций, мкг.	51,2	18,8	62,9	0,0	0,0
43.	Хром, мкг.	69,7	55,2	89,4	0,0	7,1
44.	Никель, мкг.	72,9	50,0	94,8	14,3	0,0
45.	Бор, мкг.	856,2	660,9	1043,1	0,0	0,0

Профиль потребления основных пищевых веществ представлен на рисунке 3.

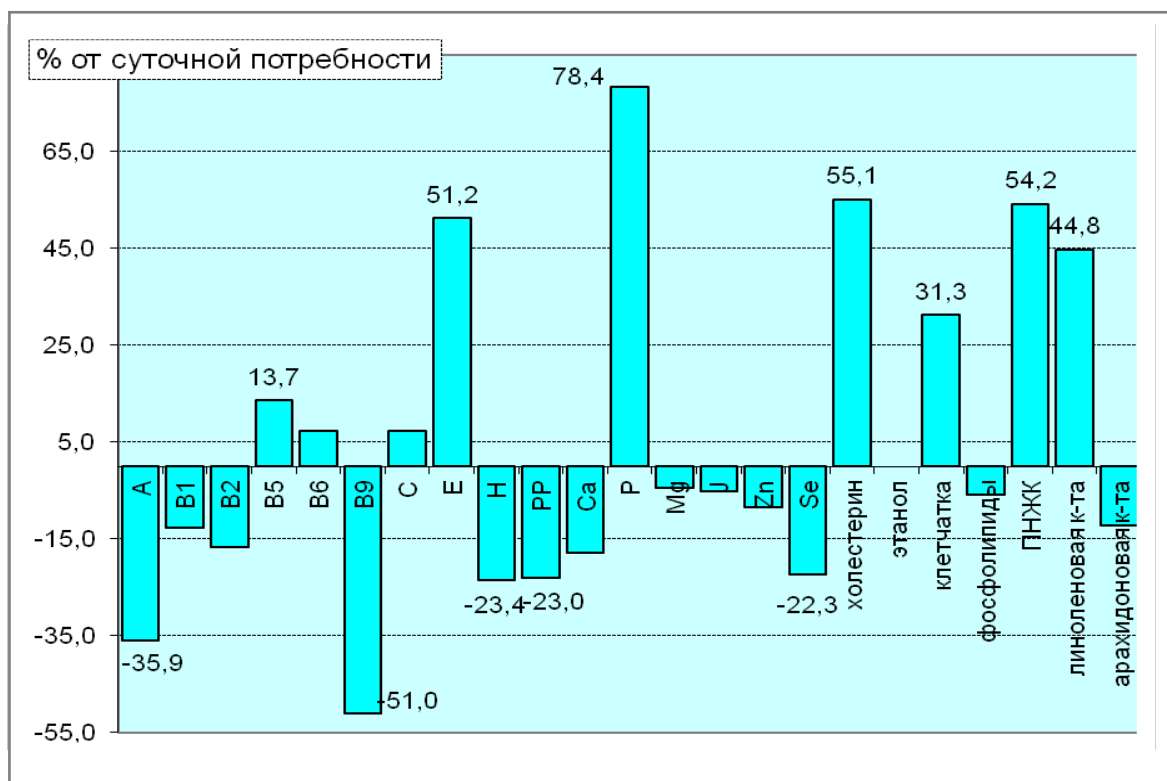


Рисунок 3 – Профиль потребления отдельных нутриентов мужчинами с идиопатическим бесплодием (% от суточной потребности; нулевая отметка соответствует суточной потребности)

По результатам гигиенической оценки питания исследуемых мужчин определено избыточное потребление жиров на 64,3% и белков на 35,7%. Данное нарушение структуры питания привело к превышению общей энергетической ценности суточного рациона. Баланс белки: жиры: углеводы был нарушен за счет избытка в рационе жиров и составил 1: 1,3: 4,0 что является фактором риска мужского бесплодия [76, 131]. При этом отмечено высокое потребление насыщенных, моновенасыщенных жирных кислот, при выявленном недостаточном потреблении полиненасыщенных жирных кислот. При рекомендуемых величинах отношения $\omega 6/\omega 3$ 5-10 [10] в группе исследования оно составило 13,2.

Оценивая потребление аминокислот, обращает на себя внимание дефицит метионина, который был отмечен у 28,6% мужчин. Как известно L-метионин усиливает синтез фосфолипидов, тем самым позволяет сохранить целостность мембраны сперматозоида [42].

Нарушения потребления углеводов у большинства мужчин не выявлено. Обращает на себя внимание высокое потребление пищевых волокон (P50 составила 26,3), ассоциированное с достаточным показателем включения в суточный рацион овощей и фруктов (P50 составила 603,2 г/сут.). Как показано в исследованиях достаточный уровень потребления овощей и фруктов положительно влияют на подвижность и морфологию сперматозоидов [131].

При оценке витаминного состава суточного рациона выявлен катастрофический дефицит потребления витамина Д, недостаток которого оценен в 91,3%, при этом дефицит потребления витамина Д выявлен у 100% мужчин. Стоит отметить тот факт, что сведения о степени и распространённости дефицита потребления витамина Д, полученные нами в данном исследовании схожи с данными, которые были получены при изучении структуры и характера пищевого рациона других социальных групп, то есть показывают ту тенденцию, которая сформировалась в настоящее время на территории Российской Федерации. Однако полученные данные о выраженности и распространённости [3, 56]. Современные данные, публикуемые в литературе подтверждают тот факт, что витамин Д рассматривается, как один из ключевых аспектов мужского репродуктивного здоровья, в том числе регулирующий такие параметры спермограммы как общее количество сперматозоидов, подвижность, морфологию, жизнеспособность и сохранность генетического материала [2, 144]. Особую настороженность вызывает факт географического положения Омской области, затрудняющего достаточный синтез витамина Д в коже.

Не только дефицит потребления витамина Д выявлен в исследовании, так же обращает на себя внимание низкий показатель потребления в рационе витамина А (у 64,3% участников исследования), бета-каротина (42,9%),

витаминов группы В: витамина В9 (51%), витамина В3 (50%), витамина Н (у 50% мужчин).

Помимо значимого дефицита потребления витаминов, также выявлен низкая насыщенность пищевого рациона по минеральному составу. Так стоит отметить низкое потребление селена и цинка, недостаток поступления которых выявлен у 50% исследуемы. При этом дефицит потребления селена 22,3%, цинка 8,6%, от величины физиологической потребности, йода (недостаток потребления у 42,9% участников исследования).

В результате проведенной гигиенической оценки рациона питания участников исследования согласно методическим рекомендациям МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.) выявлены статистически значимые связи между потреблением отдельных продуктов питания, микронутриентов и параметрами спермограмм участников исследования. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Коэффициенты корреляции характера питания и показателей эякулята

№ п/п	Корреляционная пара	r _s	p
1	2	3	4
1.	Потребление железа и концентрация живых сперматозоидов в эякуляте	0,90	0,037
2.	Потребление витамина РР и количество живых сперматозоидов в эякуляте	0,90	0,037
3.	Потребление ω – 3 и количество живых сперматозоидов в эякуляте	0,90	0,037

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4
4.	Потребление яиц и концентрация прогрессивно подвижных форм сперматозоидов в эякуляте	0,90	0,037
5.	Потребление фосфолипидов и концентрация прогрессивно подвижных форм сперматозоидов в эякуляте	0,90	0,037
6.	Потребление фосфора, и количество малоподвижных форм сперматозоидов в эякуляте	-0,79	0,036
7.	Потребление биотина, и количество малоподвижных форм сперматозоидов в эякуляте	-0,86	0,014
8.	Потребление каш и макарон и количество малоподвижных форм сперматозоидов в эякуляте	-0,81	0,027
9.	Потребление молибдена и количество малоподвижных форм сперматозоидов в эякуляте	-0,93	0,003
10.	Потребление холина и количество малоподвижных форм сперматозоидов в эякуляте	-0,79	0,036
11.	Потребление витамина А и количество малоподвижных форм сперматозоидов в эякуляте	-0,86	0,014
12.	Потребление витамина В ₂ и, количество малоподвижных форм сперматозоидов в эякуляте	-0,93	0,003
13.	Потребление витамина С и количество неподвижных форм сперматозоидов в эякуляте	-0,82	0,023
14.	Потребление витамина Д и концентрация прогрессивно подвижных форм сперматозоидов в эякуляте	0,90	0,037
15.	Потребление витамина В ₁₂ и концентрация прогрессивно подвижных форм сперматозоидов в эякуляте	0,90	0,037
16.	Потребление овощей и фруктов и общее количество прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов в эякуляте	0,90	0,015

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4
17.	Потребление ПНЖК и концентрация сперматозоидов в эякуляте	0,61	0,047
18.	Потребление продуктов растительного происхождения и объем эякулята	0,62	0,041
19.	Потребление полисахаридов и объем эякулята	0,65	0,029
20.	Потребление пищевых волокон и объем эякулята	0,80	0,003

Определены прямые сильные статистически значимые связи:

- достаточное потребление продуктов богатых пищевым железом ($p=0,037$), витамином РР ($p=0,037$), омега-3 – линоленовой кислоты ($p=0,037$) обеспечивало большую концентрацию живых сперматозоидов;
- большее потребление яиц (но не более 10 яиц в неделю) ($p=0,037$) и продуктов богатых фосфолипидами ($p=0,037$) обеспечивало большую концентрация прогрессивно подвижных сперматозоидов;
- концентрация прогрессивно подвижных сперматозоидов напрямую коррелировала с достаточным потреблением овощей и фруктов ($p=0,015$), витамина Д ($p=0,037$) и витамина В 12 ($p=0,037$);
- потребление ПНЖК ($p=0,047$) напрямую определяло концентрацию сперматозоидов, т.е. чем больше в рационе ПНЖК, тем выше концентрация сперматозоидов;
- достаточное потребленных продуктов растительного происхождения ($p=0,041$) и пищевых волокон ($p=0,003$) положительно коррелировали с объемом эякулята. Достаточное потребление и потребление выше нормативных значений (более 20 г/сутки) приводили к увеличению объема эякулята выше 1,5 мл.

Определены обратные сильные статистически значимые связи:

- чем больше в рационе питания мужчины было продуктов богатых витаминов С ($p=0,023$), тем меньше в спермограмме определялось количество неподвижных сперматозоидов;

– чем больше в рационе питания мужчин с бесплодием присутствовало каш, макарон ($p=0,027$), а также продуктов богатых фосфором ($p=0,036$), биотином (витамин Н) ($p=0,014$), молибденом ($p=0,003$), холином ($p=0,036$), витаминами А ($p=0,014$) и В2 ($p=0,003$), тем меньше сперматозоидов с непрогрессивной подвижностью.

Описанные зависимости схожи с результатами зарубежных исследований [34, 131].

Таким образом нарушение структуры питания приводит к дисбалансу содержания уровня тех или иных витаминов и микроэлементов, которые являются частным случаем микронутриентов. Оценив и приведя результаты гигиенической оценки структуры питания, мы увидели, что в целом у мужчин в Омской области выражено нарушение потребления основных микронутриентов, в том числе тех, которые обсуждаются в контексте лечения мужского бесплодия. Так же эти микронутриенты входят в состав многокомпонентных препаратов, которые используются в эмпирическом лечении идиопатического мужского бесплодия. Однако данные полученные в настоящем исследовании в целом сходны с результатами аналогичных исследований в других группах исследования на территории Омской области [21]. Таким образом у некоторых мужчин недостаток потребления витаминов и микроэлементов в целом не повлиял на реализацию фертильной функции, а у кого-то привел к бесплодию. Поэтому, на наш взгляд, ключевым моментом для урологии является выявление микронутриентов, факт дефицита которых критически связан с идиопатическим мужским бесплодием и последующая коррекция дефицитных состояний как способ коррекции патоспермии и лечения мужского бесплодия.

3.3 Выявление критически значимых дефицитов микронутриентов у пациентов с мужским бесплодием

Проведен сравнительный анализ содержания витаминов А, В9, Д, Е, С в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также исследование волос на содержание микроэлементов селена и цинка методом атомно-адсорбционной спектрометрии. Полученные данные представлены в таблицах 8, 9.

Таблица 8 – Сравнение уровня витаминов в основной и контрольной группах

Исследуемый параметр (кровь)	Основная группа	Контрольная группа	p
Витамин А (мкг/мл)	0,45±0,11	0,43±0,08	p=0,3237
Витамин В9 (нг/мл)	7,79±2,08	7,90±2,69	p=0,9968
Витамин С (мкг/мл)	3,56±0,94	9,19±3,64	p=0,000001
Витамин Д (нг/мл)	24,0±7,78	25,3±9,78	p=0,9304
Витамин Е (мкг/мл)	5,39±1,29	8,96±2,23	p=0,00001

Таблица 9 – Сравнение уровня микроэлементов в основной и контрольной группах

Исследуемый параметр (волосы)	Основная группа	Контрольная группа	p
Селен (мкг/г)	1,11±0,20	0,99±0,29	p=0,000001
Цинк (мкг/г)	160,91±36,93	184,42±43,56	p=0,0001

По уровню содержания в крови витамина А (в основной группе $0,45 \pm 0,11$ мкг/мл, в контрольной группе $0,43 \pm 0,08$ мкг/мл; $p=0,3237$), витамина Д (в основной группе $24,0 \pm 7,78$ нг/мл, в контрольной $25,3 \pm 9,78$ нг/мл; $p=0,9304$) и витамина В9 (в основной группе $7,79 \pm 2,08$ нг/мл, в контрольной группе $7,90 \pm 2,69$ нг/мл; $p=0,9968$) статистически значимых отличий в основной и контрольной группах не выявлено.

Статистически значимое различие установлено по уровню витамина С (в основной группе $3,56 \pm 0,94$ мкг/мл, в контрольной группе $9,19 \pm 3,64$ мкг/мл; $p=0,000001$) и витамина Е (в основной группе $5,39 \pm 1,29$ мкг/мл, в контрольной группе $8,96 \pm 2,23$ мкг/мл; $p=0,00001$), а также микроэлементов: селен (в основной группе $1,11 \pm 0,20$ мкг/мл, в контрольной группе $0,99 \pm 0,29$ мкг/мл; $p=0,000001$) и цинк (в основной группе $160,91 \pm 36,93$ мкг/мл, в контрольной группе $184,42 \pm 43,56$ мкг/мл; $p=0,0001$).

Отдельно стоит отметить выявленный более высокий показатель содержания селена в волосах в основной группе ($1,11 \pm 0,20$ мкг/мл) в сравнении с контрольной группой исследования ($0,99 \pm 0,29$ мкг/мл; $p=0,000001$). Данный факт требует объяснения: вероятнее всего это может свидетельствовать о повышенном уровне его выведения с целью компенсации роста ксенобиотиков, в том числе солей тяжелых металлов, и указывать на предефицитное состояние, которое требует превентивной коррекции с целью недопущения дефицита селена в организме [5].

Полученные данные о выявленных дефицитных состояниях (критически низких уровнях) витаминов и микроэлементов отражают картину нарушенного пищевого баланса мужчин с бесплодием. Результаты, полученные в нашем исследовании, соотносятся с данными, которые встречаются в зарубежных исследованиях и демонстрирует общероссийскую тенденцию [3, 81].

Не менее интересным оказался выявленный уровень витамина Д в обеих группах исследования. В то время как большое количество исследований в урологии говорит о витамине Д, как о ключевом аспекте, влияющем на такие показатели спермограммы как количество сперматозоидов в 1мл эякулята,

подвижность сперматозоидов, жизнеспособность и морфология сперматозоидов, а также сохранение структурной целостности генетического материала [2, 144] статистически значимого различия между содержанием витамина Д в крови у пациентов с мужским бесплодием из основной группы и мужчин из контрольной группы исследования не выявлено. То есть дефицит витамина Д в целом не повлиял на реализацию репродуктивной функции мужчин из контрольной группы. Низкое содержание витамина Д как у здоровых мужчин, так и у пациентов с бесплодием вызывает особую обеспокоенность, ввиду невозможности достаточного (в сравнении с физиологическими потребностями) эндогенного синтеза витамина Д в организме человека, в условиях географического положения города Омска и Омской области – город расположен на 54 градусов северной широты, а как общеизвестно у лиц проживающих в городах расположенных выше 37 градусов северной широты эндогенный синтез витамина Д практически отсутствует в течении полугода (октябрь-март) в связи поглощением атмосферой ультрафиолетовых лучей [2].

Распределение участников исследования по уровню витамина Д [6] представлено в таблице 10.

Таблица 10 – Распределение участников исследования по уровню витамина Д

Уровень содержания витамина Д	Основная группа	Контрольная группа	р
До 20 нг/мл (дефицит)	27	31	p=0,69
21-30 нг/мл (недостаток)	35	33	p=0,51
Более 30 нг/мл (адекватные уровни)	20	29	p=0,45

Выявленное достоверное различие содержания витамина С (в основной группе $3,56 \pm 0,94$ мкг/мл, в контрольной группе $9,19 \pm 3,64$ мкг/мл; $p=0,000001$) и витамина Е (в основной группе $5,39 \pm 1,29$ мкг/мл, в контрольной группе $8,96 \pm 2,23$ мкг/мл; $p=0,00001$) в крови рассматриваются в урологии как фактор

риска развития мужского фактора бесплодного брака. По данным доступной литературы дефицит (критически низкие уровни) в мужском организме этих микронутриентов является одним из возможных факторов риска низкой подвижности сперматозоидов, нарушения строения сперматозоидов и целостности генетического материала, а многокомпонентные биологически активные добавки, содержащие комплекс данных антиоксидантов активно и эффективно применяются в урологии с целью улучшения показателей спермограммы у пациентов с патоспермией [23, 56, 88]. По данным различных публикаций ухудшение параметров эякулята в той или иной степени ассоциировано с оксидативным стрессом в 25-87% случаев [32]. Витамин Е, также известный как биологически активная форма α -токоферола, играет главную роль, являясь первой защитой от повреждения мембран сперматозоидов, вызванного окислителем. Витамин С, также известный как аскорбиновая кислота, способен уменьшать повреждение ДНК сперматозоидов непосредственно путем удаления свободных радикалов и уменьшения образования гидроперекисей липидов. Концентрация аскорбиновой кислоты в эякуляте превышает в десять раз концентрацию в плазме крови. Низкие уровни аскорбиновой кислоты в семенной плазме напрямую связаны с уменьшением количества нормальной морфологии сперматозоидов и увеличением повреждения ДНК сперматозоидов. Витамин С поступает в организм в основном при употреблении фруктов и овощей.

Нами определены достоверные критически значимые различия по содержанию конкретных микронутриентов у мужчин с бесплодием и мужчин, реализовавших свою фертильную функцию. Таким образом, недостаточная насыщенность определенными витаминами и микроэлементами может рассматриваться, как фактор приводящий к мужскому бесплодию, а коррекция выявленных дефицитных состояний может рассматриваться как патогенетически обоснованный метод коррекции патоспермии.

3.4 Коррекция выявленных критически значимых дефицитов микронутриентов у пациентов с мужским бесплодием

В обеих группах исследования проведена коррекция патоспермии. В основной группе в зависимости от выявленных дефицитных состояний были назначены одно или несколько следующих веществ:

- Витамин Е 100 мг × 1 р/день;
- Витамин С 250 мг × 2 р/день;
- Цинка пиколинат 22 мг 1 р/день;
- Селен 100 мкг 1 р/день.

В Контрольной группе исследования проведена эмпирическая терапия идиопатического мужского бесплодия комплексными препаратами, свободно реализуемыми в аптечной сети:

- в подгруппе 1 назначен комплексный препарат, содержащий L-карнитин;
- в подгруппе 2 в качестве терапии был использован комплексный поливитаминный препарат без L-карнитина.

Проведен анализ динамики показателей спермограмм пациентов на фоне коррекции в течение трех месяцев. Динамика показателей параметров эякулята в основной группе представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Динамика показателей спермограмм в основной группе

Показатель	До лечения	После лечения	p
Объем эякулята (мл)	3,3±1,4 (3,1; 2,9-3,6)	3,6±1,0 (3,7; 3,4-3,9)	p=0,021
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	54,6±46,2 (45; 44,5-64,8)	60,0±28,2 (56,8; 53,8-66,2)	p=0,015
Общее кол-во сперматозоидов (млн)	152,0±117,9 (135; 126,1-177,9)	216,0±104,7 (200; 193,8-239,8)	p=0,00004

Продолжение таблицы 11

Показатель	До лечения	После лечения	p
Общая подвижность, %	34,8±12,6 (32; 32,0-37,5)	50,3±10,0 (49,5; 48,1-52,5)	p=0,00001
Прогрессивная подвижность, %	21,2±8,8 (19,8; 19,2-23,1)	34,9±12,9 (37; 32,0-37,7)	p=0,00006
Морфология, % по Крюгеру	2,1±0,7 (2; 1,9-2,3)	3,4±1,0 (3; 3,2-3,7)	p=0,00007
Примечание – все значения представлены как среднее значение±стандартное отклонение (медиана; 95% доверительный интервал).			

Динамика показателей параметров эякулята в контрольной подгруппе 1 представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Динамика показателей спермограмм в контрольной подгруппе 1

Показатель	До лечения	После лечения	p
Объем эякулята (мл)	2,9±1,1 (2,9; 2,5-3,3)	3,2±1,1 (2,8; 2,8-3,6)	p=0,355
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	66,2±47,8 (54,8; 50,5-81,9)	73,6±52,8 (51,6; 56,2-90,9)	p=0,815
Общее кол-во сперматозоидов (млн)	190,6±123,6 (168,4; 150,0-231,3)	253,1±235,9 (187,7; 175,5-330,6)	p=0,727
Общая подвижность, %	33,5±10,3 (36,3; 30,0-36,9)	41,7±15,4 (39,8; 36,7-46,8)	p=0,044
Прогрессивная подвижность, %	19,1±11,8 (22,0; 15,2-23,1)	29,5±13,0 (31,5; 25,2-33,8)	p=0,001
Морфология, % по Крюгеру	2,1±0,9 (2; 1,8-2,4)	2,7±0,9 (3; 2,4-3,0)	p=0,013
Примечание – все значения представлены как среднее значение±стандартное отклонение (медиана; 95% доверительный интервал).			

Динамика показателей параметров эякулята в контрольной подгруппе 2 представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Динамика показателей спермограмм в контрольной подгруппе 2

Показатель	До лечения	После лечения	p
Объем эякулята (мл)	3,2±1,5 (3,0; 2,7-3,7)	3,5±1,6 (3,0; 2,9-4)	p=0,657
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	58,7±51,6 (46,1; 41,4-75,9)	67,6±52,5 (40,8; 50,0-85,1)	p=0,452
Общее кол-во сперматозоидов (млн)	173,9±139,9 (131,9; 127,2-220,6)	216,1±177,3 (187,7; 157,0-275,3)	p=0,358
Общая подвижность, %	37,6±9,6 (41,7; 34,4-40,8)	45,2±14,0 (43,8; 40,5-49,9)	p=0,019
Прогрессивная подвижность, %	23,2±12,0 (23,1; 19,2-27,2)	34,2±12,3 (32,9; 30,0-38,3)	p=0,001
Морфология, % по Крюгеру	2,5±0,9 (3; 2,2-4)	3,2±0,8 (3; 3,0-3,6)	p=0,004
Примечание – все значения представлены как среднее значение±стандартное отклонение (медиана; 95% доверительный интервал).			

В основной группе исследования на фоне трехмесячного курса персонифицированной коррекции микронутриентного дефицита, отмечено достоверное улучшение объема эякулята (до лечения 3,3±1,4 мл; после лечения 3,6±1,0 мл; p=0,021), концентрации сперматозоидов (до лечения 54,6±46,2 млн/мл, после лечения 60,0±28,2 млн/мл, p=0,015), количества сперматозоидов (до лечения 152,0±117,9 млн, после лечения 216,0±104,7 млн, p=0,00004), общей подвижности (до лечения 34,8±12,6%, после лечения 50,3±10,0%, p=0,00001), прогрессивной подвижности (до лечения 21,2±8,8%, после лечения 34,9±12,9%,

$p=0,00006$), морфологии сперматозоидов (до лечения $2,1\pm0,7\%$, после лечения $3,4\pm1,0\%$, $p=0,00007$).

В контрольной подгруппе 1 на фоне проводимого лечения комплексными препаратами, содержащие L-карнитин не отмечено достоверного улучшения объема эякулята (до лечения $2,9\pm1,1$ мл; после лечения $3,2\pm1,1$ мл; $p=0,355$), концентрации сперматозоидов (до лечения $66,2\pm47,8$ млн, после лечения $73,6\pm52,8$ млн, $p=0,815$) и общего количества сперматозоидов (до лечения $190,6\pm123,6$ млн, после лечения $253,1\pm235,9$ млн, $p=0,727$). Однако выявлен статистически значимый рост общей подвижности (до лечения $33,5\pm10,3\%$, после лечения $41,7\pm15,4\%$, $p=0,044$), прогрессивной подвижности сперматозоидов (до лечения $19,1\pm11,8\%$, после лечения $29,5\pm13,0\%$, $p=0,001$), а также отмечен достоверный рост числа морфологически нормальных сперматозоидов (до лечения $2,1\pm0,9\%$, после лечения $2,7\pm0,9\%$, $p=0,013$).

В подгруппе 2 на фоне проводимого лечения комплексными поливитаминными препаратами без L-карнитина получены аналогичные подгруппе 1 результаты, т.е. выявлен статистически значимый рост общей подвижности сперматозоидов (до лечения $37,6\pm9,6\%$, после лечения $45,2\pm14,0\%$, $p=0,019$), прогрессивной подвижности сперматозоидов (до лечения $23,2\pm12,0\%$, после лечения $34,2\pm12,3\%$, $p=0,001$), а также рост числа морфологически нормальных сперматозоидов (до лечения $2,5\pm0,9\%$, после лечения $3,2\pm0,8\%$, $p=0,004$). Но достоверного улучшения объема эякулята (до лечения $3,2\pm1,5$ мл, после лечения $3,5\pm1,6$ мл, $p=0,657$), концентрации сперматозоидов (до лечения $58,7\pm51,6$ млн/мл, после лечения $67,6\pm52,5$ млн/мл, $p=0,452$) и общего количества сперматозоидов (до лечения $173,9\pm139,9$ млн, после лечения $216,1\pm177,3$ млн, $p=0,358$) не отмечено.

Однако отдельно стоит отметить степень выраженности динамики роста показателей спермограмм пациентов в группах исследования. Динамика роста общей подвижности, прогрессивной подвижности и морфологии сперматозоидов представлена на рисунках 4-6.

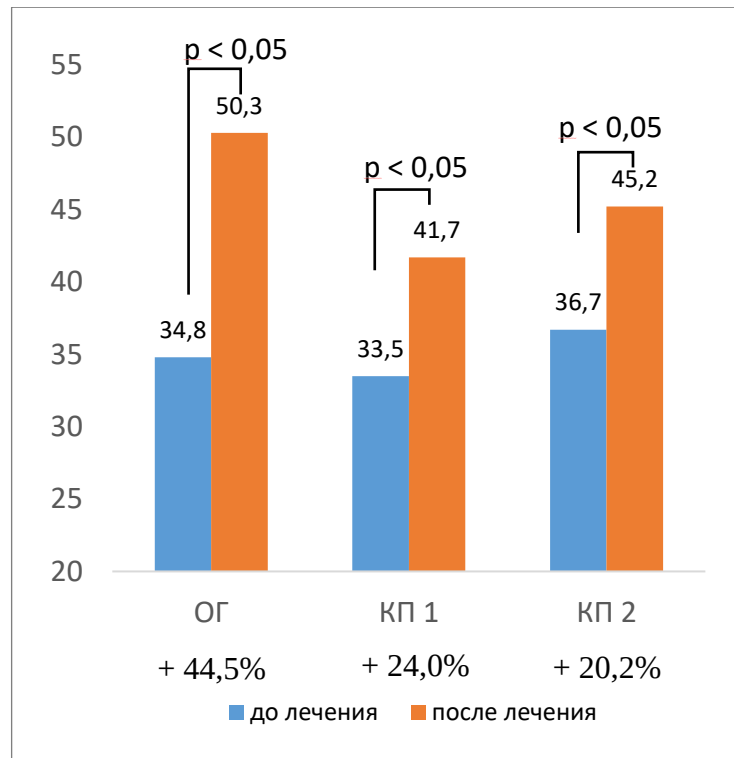


Рисунок 4 – Динамика роста общей подвижности сперматозоидов в группах исследования

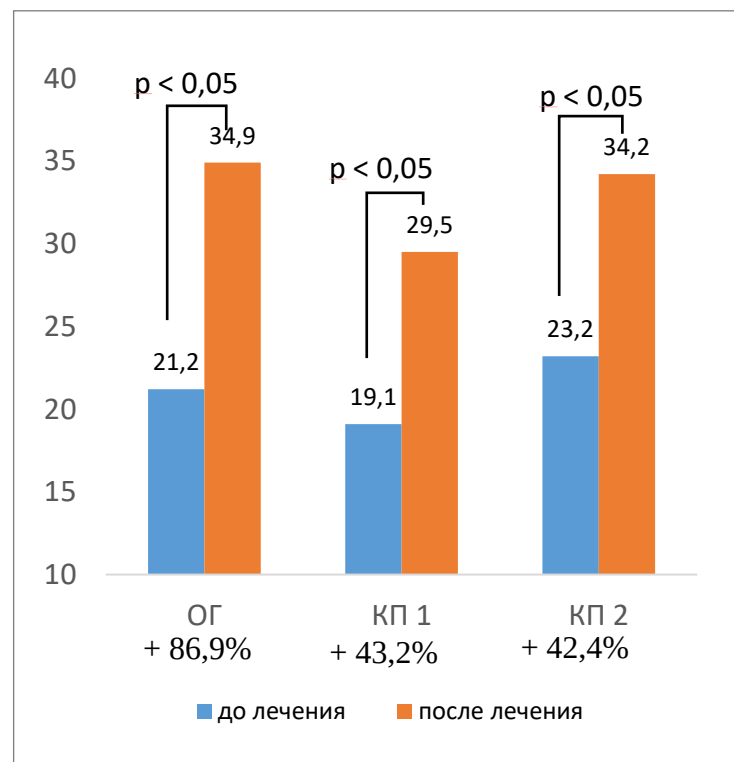


Рисунок 5 – Динамика роста прогрессивной подвижности сперматозоидов в группах исследования

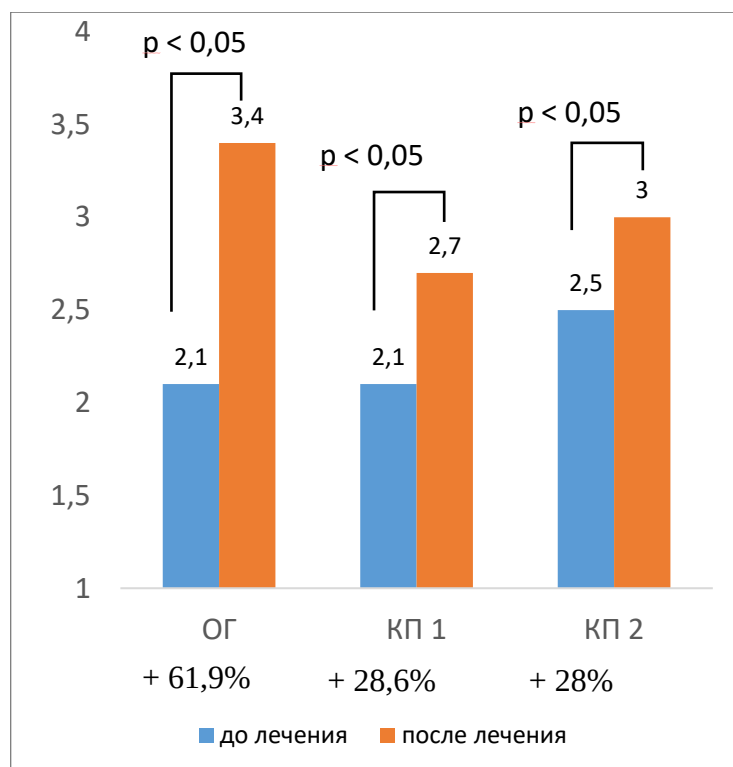


Рисунок 6 – Динамика роста морфологии сперматозоидов в группах исследования

Динамика роста общей подвижности сперматозоидов в основной группе составила 44,5%, что выше аналогичного показателя в контрольной подгруппе 1 (24,0%) и контрольной подгруппе 2 (20,2%). Так же в основной группе выше динамика роста прогрессивной подвижности 86,9%, в сравнении с контрольной подгруппой 1 (43,2%) и контрольной подгруппой 2 (42,4%). Величина роста морфологии сперматозоидов в основной группе (61,9%) более чем в два раза выше динамики роста в контрольной подгруппе 1 (28,6%) и контрольной подгруппе 2 (28,0%).

Особый интерес представляют пациенты с сочетанием нарушения трех основных показателей спермограммы – ОАТ-синдром. В основной группе произошло снижение доли пациентов с олигоастенотератозооспермией с 7 человек до 0 ($\chi^2=6,72$; $p=0,00001$). Статистически значимого уменьшения доли пациентов с ОАТ-синдромом в подгруппе 1 и подгруппе 2 не произошло.

Динамика распределения пациентов по признаку наличия/отсутствия олиго-, астено- или тератозооспермии представлена на рисунках 7-9.

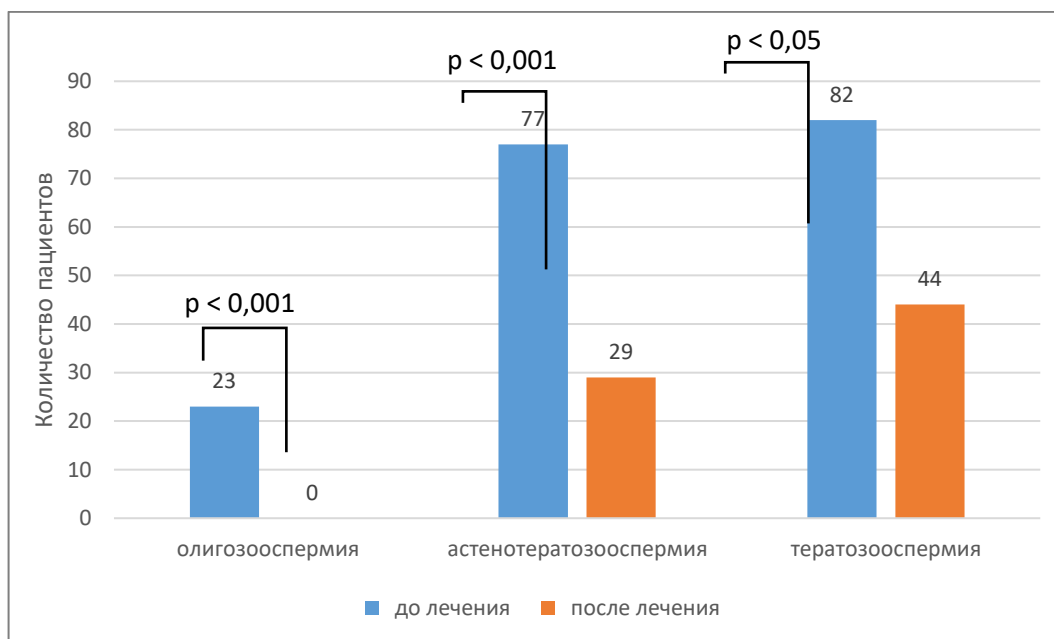


Рисунок 7 – Количество пациентов с олигозооспермией, астенозооспермией, тератозооспермией в основной группе до и после лечения

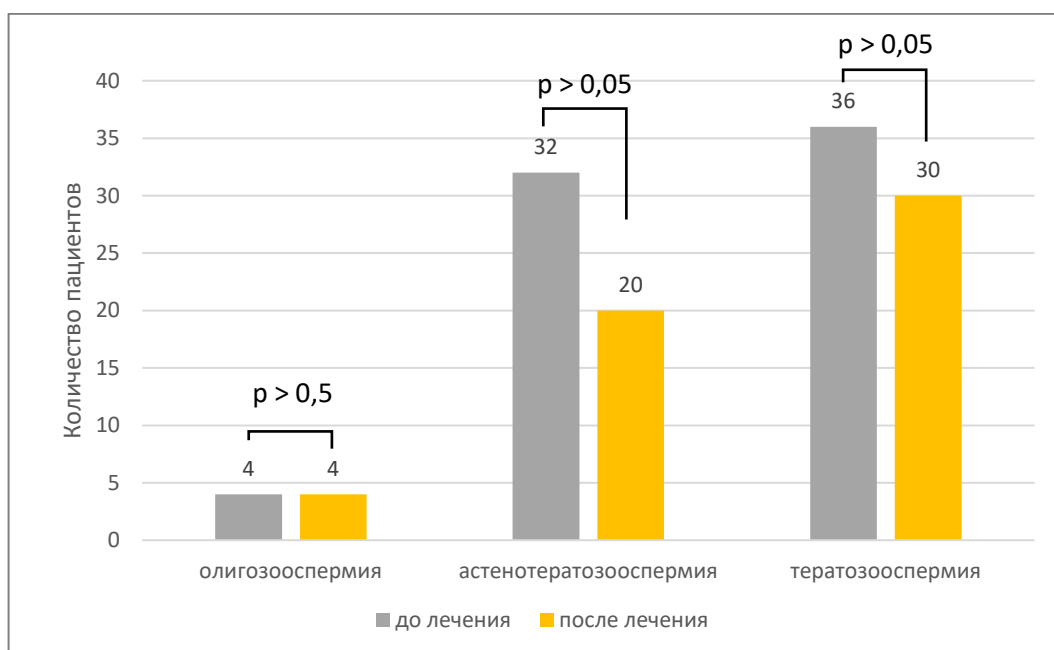


Рисунок 8 – Количество пациентов с олигозооспермией, астенозооспермией, тератозооспермией в подгруппе 1 до и после лечения

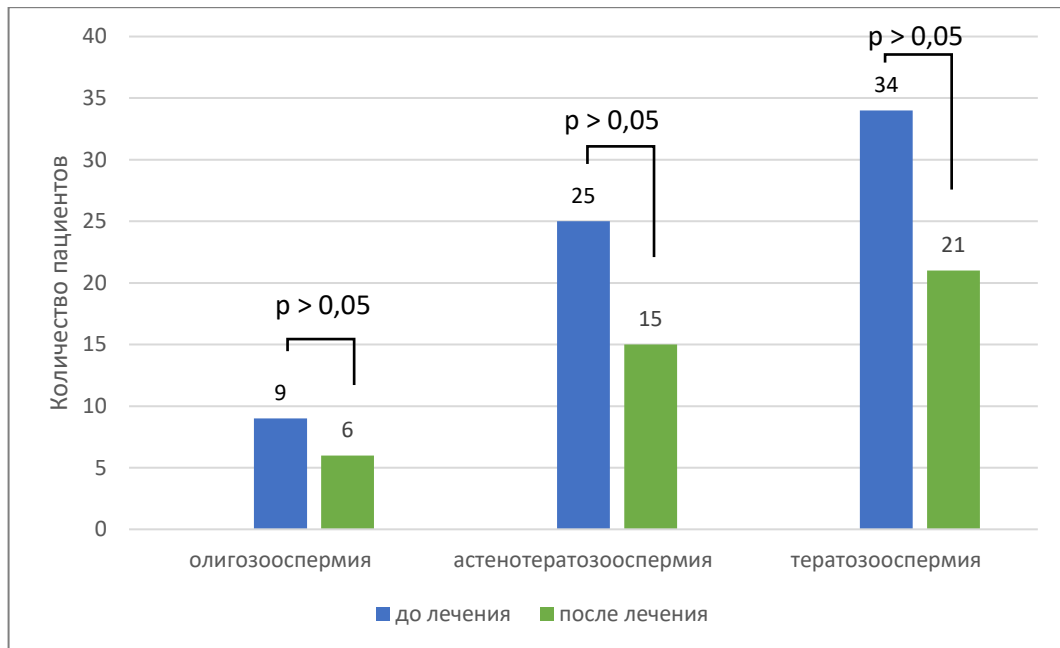


Рисунок 9 – Количество пациентов с олигозооспермией, астенозооспермией, тератозооспермией в подгруппе 2 до и после лечения

В основной группе произошло снижение доли пациентов с олигозооспермией с 23 человек до 0 ($p < 0,0001$), астенозооспермией с 77 до 29 ($p = 0,0002$) и тератозооспермией с 82 до 44 ($p = 0,01$). Статистически значимого изменения распределения доли пациентов с олигозооспермией, астенозооспермией, тератозооспермией в обеих контрольных подгруппах исследования не произошло.

Самым важным критерием в исследовании методов лечения мужского бесплодия является доля семейных пар, в которых наступила беременность. Наступление беременности оценивали в течение 6 месяцев от начала проводимого лечения. В основной группе беременность наступила в 18 парах (21,9%) из 82, первая из них была подтверждена через семь недель от начала терапии. Данный показатель достоверно выше в сравнении с обеими контрольными подгруппами. В контрольной подгруппе 1 зафиксировано два случая беременности (5,2%) из 38 ($\chi^2 = 3,94$, $p = 0,047$) в сроки на 17-й и 19-й неделях от начала лечения, в контрольной подгруппе 2 беременность наступила в одной паре (2,7%) из 37 ($\chi^2 = 5,48$, $p = 0,0193$) на 19-й неделе от начала лечения.

В парах, где возрасте женщины был менее 35 лет, а неэффективность лечения бесплодия составила более 12 месяцев и более 6 месяцев в парах, где женщина старше 35 лет было предложено лечение бесплодия в браке методом ВРТ [11]. 39 пар основной группы, в которых не было зафиксировано беременности прибегли к лечению бесплодия в браке методом ВРТ. По аналогичному пути последовали 25 пар из контрольной подгруппы 1 и 27 пар из контрольной подгруппы 2.

Шесть пар в основной группе, а также две пары в контрольной подгруппе 1 и три пары из контрольной подгруппы 2 отказались от дальнейшего планирования беременности как в естественном цикле, так в протоколе ВРТ.

Однако 19 пар в основной группе, девять пар в контрольной подгруппе 1 и шесть пар в контрольной подгруппе 2 отказались от предложенного метода вспомогательных репродуктивных технологий, но продолжили попытки зачатия. В этих парах проведена оценка отдаленных результатов через шесть месяцев после окончания исследования: в основной группе в двух парах из 19 отказавшихся от ВРТ зафиксирована беременность, в контрольной подгруппе 1 в одной паре из девяти зафиксирована беременность, в контрольной подгруппе 2 беременности не регистрированы. Исходы планирования беременности, в том числе отдаленные результаты представлены на рисунке 10.

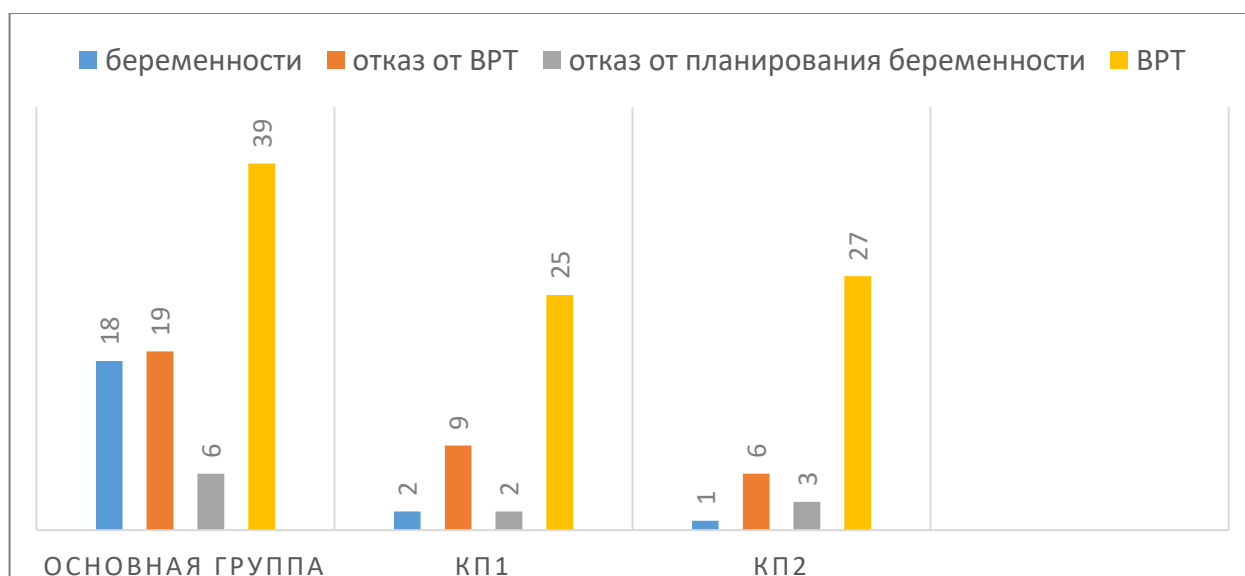


Рисунок 10 – Исходы планирования беременности в группах исследования

Глава 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Повышения результативности обнаружения микроорганизмов в эякуляте пациентов с мужским бесплодием

Одной из возможных причин мужского бесплодия является хронический простатит, который в различных источниках упоминается как возможная причина патоспермии вплоть до 60% случаев [158]. Особенностью течения воспалительного процесса в ткани предстательной железе является его длительное бессимптомное течение и в некоторых случаях может быть случайной находкой при прохождении обследования в связи ухудшением параметров эякулята у бесплодных мужчин. Учитывая тот факт, что секрет предстательной железы является составной частью эякулята их микробиота идентична [87]. Именно поэтому при диагностике причин мужского бесплодия применяется бактериологическое исследование спермы [1]. Однако в связи с изменениями в ткани предстательной железы, которые происходят на фоне хронического воспаления: фиброз ткани железы, сужение просвета выводных протоков ацинусов и формирование в них гнойных пробок происходит нарушение дренажа секрета предстательной железы, который приводит к трудностям в выявлении микроорганизмов – этиологического фактора [20]. Трудности в верификации возбудителя хронического воспалительного процесса в ткани предстательной железы приводят к тому, что доля бактериальной формы данного заболевания не превышает 10-15% [135, 153], что значительно затрудняет стратификацию простатита, ассоциированного с мужским бесплодием.

С целью повышения точности выделения группы пациентов с идиопатическим мужским бесплодием путем повышения качества диагностики бактериоспермии, как причины ухудшения качества эякулята проведено

клиническое исследование. В исследовании участвовали 87 мужчин, рандомизированных на две группы. В результате получены данные о достоверном повышении количества участников исследования с клинически значимым ростом ($>10^3$ КОЕ) микроорганизмов в бактериологическом посеве спермы в основной группе. Такой результат был достигнут в следствие использования суппозиторий бовгиалуронидазы азоксимера 3000 ЕД перед сдачей эякулята. Достичь полученных результатов удалось за счет гиалуронидазной активности препарата. Считаем, что это позволило восстановить адекватный отток секрета предстательной железы. Предложенный подход позволяет получить клинически значимый рост микрофлоры у пациентов, которым ранее был установлен хронический абактериальный простатит. Полученные данные позволили переквалифицировать диагноз у этих пациентов на хронический бактериальный простатит. Однако, категорично утверждать, об объективном бактериологическом профиле эякулята и категории хронического простатита на момент первичного обращения не представляется возможным. Допускаем, что появление бактерий в эякуляте в концентрации $>10^3$ КОЕ могло произойти после эпизода ранее проведенного амбулаторного лечения или как закономерный этап прогрессирования хронического инфекционно-воспалительного процесса.

Отдельно стоит отметить участников исследования, у которых получен клинически значимый рост микрофлоры в эякуляте, не имеющих каких-либо клинических проявлений инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза.

Статистически значимые различия при микробиологическом исследовании спермы пациентов основной и контрольной группы на первом этапе и результаты исследования второго этапа в контрольной группе, вероятно, говорят о недостаточной эффективности диагностики причин мужского бесплодия и гиподиагностики этиологического фактора развития хронического простатита.

В то время как положительные результаты стандартного бактериологического исследования эякулята, описываемые в литературе не превышают 10-15% [135, 153], предложенная методика позволяет повысить

эффективность выявления этиологического фактора воспалительных заболеваний органов уrogenитальной сферы, ассоциированных с мужским бесплодием до 46%, что бесспорно позволяет расценивать данную методику как эффективно зарекомендовавшую себя и дает основания для рекомендации внедрения её в практическую деятельность врача уролога при обследовании мужчин с диагнозом бесплодие.

4.2 Изучения структуры питания пациентов с мужским бесплодием

В исследовании проведена гигиеническая оценка структуры питания пациентов с мужским фактором бесплодного брака. Выявлено, что питание участников исследования с идиопатической формой мужского бесплодия является нерациональным и несбалансированным по основным микронутриентам.

Выявлена избыточная калорийность суточного рациона, а также нарушен баланс поступления основных макро- и микронутриентов. Накопленные данные свидетельствуют о значительном негативном вкладе ожирения на многие аспекты мужской фертильности, в том числе непосредственно сперматогенез и оплодотворяющая способность сперматозоидов [131]. Проведённые исследования на животных так же достоверно указывают на негативное влияние избытка калорий на фертильность [73, 82, 146].

При высококалорийном характере питания отмечается избыточное потребление насыщенных и ненасыщенных жирных кислот [56], что и было выявлено при оценке фактического питания у участников исследования. По результатам оценки питания исследуемых мужчин определено избыточное потребление жиров на 64,3%. В их рационе отмечен дефицит потребления полиненасыщенных жирных кислот при избытке в рационе насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот. Данное нарушение структуры питания привело к превышению общей энергетической ценности суточного рациона.

Баланс белки: жиры: углеводы был нарушен за счет избытка в рационе жиров и составил 1: 1,3: 4,0 что является фактором риска мужского бесплодия [76, 131].

При этом отмечено высокое потребление насыщенных, моновенасыщенных жирных кислот, при выявленном недостаточном потреблении полиненасыщенных жирных кислот. При рекомендуемых величинах отношения $\omega 6/\omega 3$ 5-10 [10] в группе исследования оно составило 13,2.

Выявлено так же и избыточное на 35,7% потребление белков. При оценке потребления аминокислот, обращает на себя внимание дефицит метионина, который был отмечен у 28,6% мужчин. Согласно данным опубликованным в литературе L-метионин усиливает синтез фосфолипидов, тем самым позволяет сохранить целостность мембраны сперматозоида, таким образом недостаток потребления L-метионин может расцениваться как фактор риска мужского бесплодия [42].

Нарушения потребления углеводов у большинства мужчин не выявлено. Достаточное включение в рацион овощей и фруктов (P50 составила 603,2 г/сут.) обеспечило адекватный уровень поступления пищевых волокон (P50 составила 26,3). Как показано в исследованиях достаточный уровень потребления овощей и фруктов положительно влияют на подвижность и морфологию сперматозоидов [116].

Жирные кислоты являются составной частью мембран сперматозоидов, однако их избыточные уровни нарушают структуру мембраны и ее текучесть приводя к нарушению функций сперматозоида [116]. Фактически, даже небольшое превышение потребления жирных кислот в рационе может вызвать изменения содержания жирных кислот в мембранах сперматозоидов, что приводит к снижению акросомальной реакции и капацитации сперматозоидов [123]. Стоит обратить внимание на то, что превышение нормативных значений потребления ненасыщенных жирных кислот является фактором риска развития мужского бесплодия, так как по данным доступных публикаций отмечается ассоциация данных диетических нарушений с ухудшением параметров эякулята [85]. Ненасыщенные жирные кислоты содержатся в продуктах, содержащих

частично гидрогенизированные растительные масла, используемых в маргаринах и пищевых продуктах промышленного приготовления. В связи с тем, что эндогенный синтез данных веществ не возможен, избыток ненасыщенных жирных кислот в дневном рационе приводит к их аккумуляции в паренхиме яичек [116]. Избыточное накопление ненасыщенных жирных кислот в тестикулярной ткани способствует изменению метаболизма липидов в тестикулярной ткани, приводя к ухудшению параметров эякулята, снижение уровня тестостерона, а в некоторых случаях к остановке сперматогенеза и дегенерация ткани яичка [62, 154]. Потребление высоконасыщенных жиров, таких как пальмитиновая кислота и стеариновая кислота, может снизить уровень тестостерона, вызывая апоптоз в клетках Лейдига [90].

Определенно необходимы изменения в современном пищевом поведении, которое негативно влияет на мужскую фертильность не только из-за косвенных эффектов, опосредованных изменениями уровня гормонов, но также из-за прямых изменений метаболизма в тестикулярной ткани.

Помимо избыточной калорийности и нарушения потребления жиров, при гигиенической оценке суточного рациона выявлен дисбаланс в потреблении некоторых витаминов и микроэлементов. У 100% участников исследования выявлен дефицит потребления витамина Д, недостаток которого оценен в 91,3%.

Стоит отметить, что результаты, полученные в данном исследовании о степени недостаточного потребления витамина Д пациентов с мужским бесплодием в целом идентичны результатам, полученным в ранее проведенных исследованиях в других группах людей [3, 56]. Современные опубликованные данные указывают на витамин Д, как на один из ключевых факторов репродуктивного здоровья, играющий весомую роль в сперматогенезе, обеспечивающий адекватное количество, подвижность и морфологию, жизнеспособность сперматозоидов, а также целостность генетического материала в головке сперматозоида [2, 144]. Однако же, как было проиллюстрировано результатами раздела нашей работы посвященному определению критически значимых дефицитов, низкий уровень витамина Д, в том числе и на уровне

дефицитного состояния, может и не быть препятствием к зачатию. Данные аналогичной направленности можно найти и в современной научной литературе. В большинстве исследований о связи витамина Д и мужской фертильности имеется указание на значительную связь между уровнем витамина Д и подвижностью сперматозоидов [29, 35, 36, 107]. При этом корреляция между уровнем витамина Д и количеством сперматозоидов, и их морфологией весьма спорна. В систематическом обзоре 2019 г., в котором оценивалась роль витамина Д в мужской фертильности есть указания на исследования, в которых сообщается как о достоверной связи между параметрами эякулята и уровнем витамина Д, так и исследования, опровергающие эти данные [132].

Таким образом следует отметить, что доступные в литературе исследования о связи витамина Д и мужской репродуктивной системы имеют противоречивые результаты. Вероятно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы уверенно прояснить роль витамина Д в мужской фертильности. В этих условиях становится обязательным определение уровня витамина Д в сыворотке крови, ассоциированного с нормальными параметрами эякулята и положительными репродуктивными исходами.

Помимо дефицита витамина Д выявлены сниженные уровни потребления витаминов группы В: витамина В9 (у 51% мужчин), витамина В3 (50%), витамина Н (у 50% мужчин), витамина А (у 64,3% мужчин), бета-каротина (42,9%). Данные витамины активно обсуждаются в литературе, как участвующие в сперматогенезе и их недостаток в организме может являться одним из факторов риска мужского бесплодия [56].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения треть населения мира испытывает дефицит цинка [113]. При оценке минерального состава рациона выявлено недостаточное потребление селена и цинка, недостаток поступления которых выявлен у 50% исследуемых. При этом дефицит потребления селена 22,3%, цинка 8,6% от величины физиологической потребности. Недостаток потребления йода выявлен у 42,9% участников исследования.

Цинк в значительном количестве содержится в орехах, бобовых, морепродуктах, обогащенных злаках, грибах и животных белках, таких как мясо, рыба и молоко. Усиленное потребление этих натуральных продуктов может усилить пролиферацию первичных половых клеток [69], а недостаток в суточном рационе может быть важным фактором риска низкого качества спермы и идиопатического мужского бесплодия [47, 65].

Цинк является важным микронутриентом, который служит ко-фактором для более, чем 80 металлоферментов, участвующих в транскрипции ДНК и синтезе белка [2]. Кроме того, цинк-фингер белки участвуют в генетической экспрессии рецепторов стероидных гормонов [70], а также обладают антиоксидантными [2] и антиапоптотическими свойствами [167]. Цинк играет важную роль в регулировании инициации сперматогенеза и созревании сперматозоидов [166, 168]. Цинк накапливается в ядре и хроматине развивающихся сперматоцит, что говорит о необходимости достаточного уровня цинка ранних стадиях развития сперматозоидов во время сперматогенеза, дефицит цинка приводит к остановке развития в стадии округлой и удлинённой сперматиды [110]. На завершающем этапе сперматогенеза цинк концентрируется в хвосте зрелых сперматозоидов, участвуя в обеспечении подвижности сперматозоидов [44]. Ионы цинка связываются с мембранами сперматозоидов, где они взаимодействуют с липопротеинами и мембраносвязанными металлопротеинами, в которых они вступают в реакцию с сульфгидрильными группами цистеина тем самым выполняя мембраностабилизирующую функцию [94]. Кроме того, цинк играет важную роль в стабилизации ядерного хроматина сперматозоидов, отмечена положительная корреляция между уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов и концентрацией цинка в эякуляте [69]. Более того, есть определенные сообщения о том, что цинк может уменьшить повреждение тестикулярной ткани от таких стрессовых факторов, как тяжелые металлы и высокие температуры [40]. Дополнительный пероральный прием цинк содержащих добавок улучшает параметры эякулята при идиопатическом мужском бесплодии [69].

Концентрация цинка в семенной плазме человека выше, чем в других тканях [44]. По данным современных источников недостаточный уровень цинка в семенной плазме коррелирует с низким качеством эякулята и снижением фертильности [69, 147]. Высокие концентрация ионов цинка в эякуляте положительно коррелирует с количеством сперматозоидов, подвижностью, жизнеспособностью и нормальной морфологией сперматозоидов [94, 144]. Однако наряду с этим встречаются данные, в которых авторы сообщают об отсутствии достоверных различий по концентрации цинка в эякуляте у пациентов с нормозооспермией и патоспермией [51, 134, 148].

Стоит отметить, что аномальные сперматозоиды могут быть источником супероксид-анионов, которые связываются с цинком, присутствующим в семенной плазме и таким образом, снижают его уровень. В таком случае уровень концентрации цинка в эякуляте и крови и корреляции их с параметрами эякулята могут не отражать действительный уровень насыщенности организма цинком [150]. В организме человека нет специализированной возможности запастись цинком, поэтому суточное потребление цинка с продуктами питания критически важно для нормального функционирования мужской репродуктивной системы [65].

Селен еще один важный элемент, необходимый для поддержания мужской фертильности, является компонентом фермента глутатионпероксидазы – антиоксиданта и маркера окислительного стресса [31]. Селен необходим для нормального сперматогенеза [59]. Решающая роль селена в сперматогенезе в основном опосредована двумя селенопротеинами: фосфолипидгидропероксид глутатионпероксидаза (PHGPx) и селенопротеин P.PHGPx, который является наиболее широко экспрессируемым селенопротеином яичек и обеспечивает определяющую связь между селеном, качеством эякулята и мужской фертильностью [98].

Дефицит селена в рационе вызывает усиление окислительного стресса и отрицательно влияет на сперматогенез [137]. У фертильных мужчин уровень селена в семенной жидкости значительно выше, чем у бесплодных пациентов [84]. Уровень селена в семенной плазме достоверно коррелирует с количеством

сперматозоидов, подвижностью, нормальной морфологией и жизнеспособностью [111, 137]. Следовательно, снижение уровня семенного селена может быть связано с патоспермией и повышенным риском мужского бесплодия. Дополнительный прием селена в добавках улучшает подвижность и жизнеспособность сперматозоидов [31, 111, 137].

Анализ доступной отечественной литературы показал отсутствие исследований в урологии о связи нарушений в характере питания мужчин и нарушения их репродуктивной функции. Имеются работы о связи ожирения и мужского бесплодия, однако не всегда избыток жировой ткани у мужчин обусловлен повышенной калорийностью рациона, в некоторых случаях ожирение может быть следствием гормональных нарушений. Отсутствие факта изучения связи пищевых предпочтений и патоспермии приводит к тому, что нет диетических рекомендаций для пациентов. В связи с тем, что на данный момент нет четко сформулированных рекомендаций профессионального урологического сообщества по диетическому сопровождению мужчин в семейных парах, столкнувшихся с проблемой бесплодия. Немаловажным остается факт, что нарушение структуры питания современного мужчины является потенциально устранимым фактором, а коррекция питания может рассматриваться, как перспективная часть комплексного подхода к терапии мужского фактора бесплодного брака. Оригинальность данного исследования заключается в том, что впервые на территории Омской области была проведена гигиеническая оценка рациона питания мужчин с бесплодием, определены макро- и микронутриенты выходящие за нормативные показатели согласно методическим рекомендациям МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.). как в сторону недостатка, так и в сторону избыточного потребления. Определены корреляционные связи между параметрами эякулята и микронутриентами.

Длительно существующая приверженность определённых пищевых пристрастий, включающие недостаточность потребления некоторых

микронутриентов, может привести к формированию дефицитных состояний. В связи с этим коррекция нарушенного пищевого поведения, изменение поступления основных микро- и макронутриентов непосредственно с пищей, может не привести к должному успеху в виду уже сформировавшегося дефицита микронутриентов. В сложившейся ситуации, развившееся дефицитное состояние требует коррекции за счет введения дополнительных источников витаминов и микроэлементов. Однако прием многокомпонентных препаратов, как наиболее популярный вид лечения [32], по нашему мнению, имеет ряд недостатков и недостаточно эффективен. На наш взгляд применение многокомпонентных препаратов лишено индивидуального подхода к пациенту, не учитывает насыщенность мужского организма витаминами и микроэлементами, тем самым оставляя вопрос о необходимости приема компонентов, чей уровень в организме не нарушен. В настоящее время в литературе встречаются исследования, в которых отмечено отсутствие достоверно положительного результата терапии идиопатического мужского бесплодия на фоне приема многокомпонентных препаратов [22, 63]. До сих пор профессиональная ассоциация урологов как в нашей стране, так и Европейская и Американская ассоциации урологов не определили оптимальный состав, дозировку компонентов для препарата, применяемого для эмпирического лечения идиопатического мужского бесплодия, а также длительность проводимой терапии [32]. Доступные исследования по эффективности многокомпонентных препаратов отличаются различным, иногда, малым количеством участников исследования, существуют разногласия в дозировках и продолжительности лечения, в некоторых исследованиях отсутствуют контрольные группы [66]. В связи с тем, что в настоящее время не сформировано общее мнение о необходимости соблюдения определенного рациона питания и преобладания определенных макро- и микронутриентов у мужчин, которые планируют зачатие и мужчин с ухудшением параметров эякулята в бесплодных парах, а также имеются противоречивые данные об эффективности применения многокомпонентных препаратов как средство лечения идиопатического мужского бесплодия мы предполагаем,

что персонифицированная коррекция дефицита микронутриентов, на наш взгляд, представляется более эффективным методом лечения мужского фактора бесплодного брака. В связи с чем необходим поиск микронутриентов, факт дефицита которых был бы критически связан с мужской репродуктивной системой и в дальнейшем необходима оценка возможной коррекции выявленных дефицитов как метод лечения мужского бесплодия.

4.3 Выявление критически значимых дефицитов микронутриентов у пациентов с мужским бесплодием

При проведении сравнительного анализа крови на содержания витаминов А, В9, Д, Е, С методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и исследование волос на содержание селена и цинка методом атомно-адсорбционной спектрометрии получены данные, которые позволяют предположить, что в конкретных случаях ухудшение параметров эякулята могут быть обусловлены дефицитом единичных микронутриентов. При сравнительной оценке выявленных уровней исследуемых показателей обращает на себя внимание отсутствие тотального дефицита витаминов и микроэлементов. В проведенном исследовании выявлен избирательный дефицит микронутриентов, в то время как по данным литературы перечень обсуждаемых веществ необходимых для адекватного сперматогенеза значительно шире [42, 77, 131].

Стоит отметить, что по результатам исследования содержание витаминов А, Е, В9, а также микроэлементов селена и цинка в группах исследования определено в пределах референсных значений. В то время как показатель уровня витамина С у пациентов основной группы исследования выявлен на уровне дефицита и был ниже нормативных значений – $3,56 \pm 0,94$ мкг/мл. При этом у участников исследования из контрольной группы не было выявлено снижение уровня витамина С относительно нормальных значений – $9,19 \pm 3,64$ мкг/мл.

Уровень содержания витамина Д в сыворотке крови определен на уровне недостатка: в основной группе $24,0 \pm 7,78$ нг/мл, в контрольной группе $25,3 \pm 9,7$ нг/мл, $p > 0,05$.

При анализе полученных данных, обращает на себя внимание отсутствие достоверного различия между основной и контрольной группами исследования по уровню содержания таких микронутриентов как витамин А (в основной группе $0,45 \pm 0,11$ мкг/мл, в контрольной группе $0,43 \pm 0,08$ мкг/мл); витамин В9 (фолиевая кислота) (в основной группе $7,79 \pm 2,08$ нг/мл, в контрольной группе $7,90 \pm 2,69$ нг/мл); витамин Д (в основной группе $24,0 \pm 7,78$ нг/мл, в контрольной группе $25,3 \pm 9,78$ нг/мл). Данные витамины нередко являются составной частью многокомпонентных биологически активных добавок к пище, применяемых для лечения мужского фактора бесплодного брака.

Выявленное критическое снижение уровня одних и нормальное содержание других микронутриентов приобретает свою значимость в контексте оправданности и необходимости применения многокомпонентных БАД, позиционируемых как эмпирическая терапия идиопатического мужского бесплодия. При проведении эмпирической терапии рекомендован прием антиоксидантных препаратов [27, 61]. Обоснованием назначения данной группы препаратов служит факт того, что оксидативный стресс частично обусловлен дефицитом антиоксидантов в эякуляте [125]. Окислительный стресс играет важную роль в патофизиологии идиопатического мужского бесплодия [61]. В эякуляте баланс активных форм кислорода и антиоксидантных систем устанавливает окислительно-восстановительный гомеостаз, который необходим для нормального функционирования сперматозоидов. Избыточная продукция активных форм кислорода снижает концентрацию антиоксидантов и приводит к развитию оксидативного стресса в сперме, который рассматривается как один из основных факторов, способствующих мужскому бесплодию [102]. Коррекция оксидативного стресса должна в первую очередь включать уменьшение или устранение провоцирующих стресс состояний: курение, ожирение, алкоголь, гиподинамия, варикоцеле, инфекции органов репродуктивной системы,

гонадотоксины и гипертермию [105]. Стоит отметить, что прием пероральных антиоксидантов зачастую лишен серьезных побочных эффектов [61]. При этом уровень активных форм кислорода в сперме не должен быть полностью подавлен, поскольку это может ухудшить капацитацию и гиперактивацию сперматозоидов, которые обычно требуют определенных низких уровней активных форм кислорода [105].

В то время как существует обширный объем литературы о положительном влиянии пероральных антиоксидантов на параметры эякулята [8, 42, 61, 66, 77, 125, 164], некоторые исследования сообщают об отсутствии какого-либо доказанного положительного эффекта антиоксидантной терапии мужского бесплодия [22, 63]. Большинство опубликованных исследований не дают четких выводов относительно оптимального препарата [32], кроме этого, не подтвержден именно антиоксидантный эффект, так как не всегда оценивалась продукция активных форм кислорода в сперме до и после лечения [48]. Зачастую исследования влияния тех или иных многокомпонентных антиоксидантных препаратов имеют небольшой размер выборки, отличаются дозировкой и длительностью терапии, а также отсутствием контроля [169]. На данный момент ни одно исследование не установило оптимальный препарат, дозу и продолжительность терапии. В большинстве исследований оценивается эффект препарата на показатели спермограмм, оценка же наступления беременности в браке зачастую не проводится [66]. Таким образом, до сих пор нет единого мнения о клинической эффективности антиоксидантной терапии при мужском бесплодии. В связи с чем в урологии возрастает актуальность работ по поиску возможных причин ухудшения качества спермы и путей их коррекции. При анализе литературы не было найдено работ, в которых бы оценивалась насыщенность организма микронутриентами и связь их уровня с параметрами эякулята, а также эффективность коррекции дефицитных состояний, как метод лечения идиопатического мужского бесплодия.

4.4 Коррекция выявленных критически значимых дефицитов микронутриентов у пациентов с мужским бесплодием

В проведенном исследовании оценивалась эффективность методики лечения мужского фактора бесплодного брака, основанная на персонифицированной коррекции дефицита микронутриентов. Ликвидация микронутриентных дефицитов осуществлялась приемом максимально разрешенных суточных дозировок витаминов Е, С и микроэлементов селен и цинк в виде монокомпонентных препаратов. В последующем проводилась оценка динамики показателей спермограммы и наступления беременности в супружеской паре. Метод лечения, основанный на назначении максимальных суточных дозировок конкретных витаминов и микроэлементов в зависимости от выявленных дефицитных состояний достоверно показал лучший эффект в сравнении с назначением многокомпонентных антиоксидантных препаратов, как содержащих L-карнитин, так и без него в составе.

В контрольной подгруппе 1 и подгруппе 2 отмечено повышение количества морфологически нормальных сперматозоидов (в контрольной подгруппе 1 до лечения морфология сперматозоидов $2,1 \pm 0,9\%$, после лечения $2,7 \pm 0,9\%$, $p=0,013$; в контрольной подгруппе 2 до лечения морфология сперматозоидов $2,5 \pm 0,9\%$, после лечения $3,2 \pm 0,8\%$, $p=0,004$), а также увеличение показателей общей подвижности сперматозоидов (в контрольной подгруппе 1 до лечения $33,5 \pm 10,3\%$, после лечения $41,7 \pm 15,4\%$, $p=0,044$; в контрольной подгруппе 2 до лечения $37,6 \pm 9,6\%$, после лечения $45,2 \pm 14,0\%$, $p=0,019$) и прогрессивной подвижности сперматозоидов (в контрольной подгруппе 1 до лечения $19,1 \pm 11,8\%$, после лечения $29,5 \pm 13,0\%$, $p=0,001$; в контрольной подгруппе 2 до лечения $23,2 \pm 12,0\%$, после лечения $34,2 \pm 12,3\%$, $p=0,001$). Безусловно, достоверная разница в параметрах эякулята описанных выше, полученная в обеих контрольных подгруппах свидетельствует об эффективности эмпирического применения многокомпонентных препаратов при терапии идиопатического мужского

бесплодия. Однако отсутствие статистически значимого увеличения других параметров спермы: объема эякулята, концентрации и общего количества сперматозоидов накладывают определенные ограничения при выборе пациентов, для которых применение данной группы препаратов было бы эффективной методикой лечения мужского бесплодия.

В основной же группе помимо роста количества морфологически нормальных сперматозоидов (до лечения $2,1 \pm 0,7\%$, после лечения $3,4 \pm 1,0\%$, $p=0,00007$), общей подвижности (до лечения $34,8 \pm 12,6\%$, после лечения $50,3 \pm 10,0\%$, $p=0,00001$) и прогрессивной подвижности (до лечения $21,2 \pm 8,8\%$, после лечения $34,9 \pm 12,9\%$, $p=0,00006$) отмечено достоверное увеличение объема эякулята (до лечения $3,3 \pm 1,4$ мл; после лечения $3,6 \pm 1,0$ мл; $p=0,021$), увеличение концентрации сперматозоидов (до лечения $54,6 \pm 46,2$ млн/мл, после лечения $60,0 \pm 28,2$ млн/мл, $p=0,015$) и общего количества сперматозоидов (до лечения $152,0 \pm 117,9$ млн, после лечения $216,0 \pm 104,7$ млн, $p=0,00004$).

Особо стоит отметить статистически значимую разницу по количеству беременностей, наступивших в течении 6 месяцев от начала проведения исследования, в основной группе достоверно больше пар, в которых зафиксирована беременность в браке. В основной группе беременность наступила в 18 парах (21,9%) из 82. В контрольной подгруппе 1 зафиксировано два случая беременности (5,2%) из 38 ($\chi^2=3,94$, $p=0,047$), в контрольной подгруппе 2 беременность наступила в одной паре (2,7%) из 37 ($\chi^2=5,48$, $p=0,0193$).

Наиболее сложными пациентами с мужским бесплодием являются те, у которых одномоментно выявлено снижение трех основных параметров эякулята: количество, подвижность и морфология сперматозоидов, т.е. олигоастенотератозооспермия или ОАТ-синдром. В основной группе исследования, на фоне персонифицированной коррекции дефицита микронутриентов достоверно уменьшилось количество мужчин с олигоастенотератозооспермией с 7 человек до 0 ($\chi^2=6,72$; $p=0,00001$). При этом в контрольных подгруппах 1 и 2, прием многокомпонентных препаратов

достоверно повышал морфологию и подвижность, но не приводил к снижению количества пациентов с олигоастенотератозооспермией.

Методика, основанная на устранении дефицита микронутриентов как способ лечения мужского фактора бесплодного брака, достоверно показала свою эффективность в проведенном исследовании. В исследовании показан достоверный рост параметров эякулята и большее количество беременностей в основной группе в сравнении с контрольной подгруппой 1 и 2. На наш взгляд, именно монокомпонентный подход к терапии, основанный на оценке микронутриентной насыщенности крови и волос пациента, а следом и ликвидация выявленных дефицитов за счет назначения максимальных суточных дозировок конкретных витаминов и микроэлементов обеспечивает достоверно лучший эффект от проводимой терапии идиопатического мужского бесплодия. Предложенная методика терапии, на наш взгляд, является патогенетически обоснованной, а, возможно, если рассматривать дефицит микронутриентов как непосредственную причину ухудшения параметром спермы обеспечивает и этиологический подход к лечению.

В проведенном исследовании в качестве инструмента персонифицированной коррекции дефицита микронутриентов были использованы монокомпонентные препаратов, свободно реализуемые через аптечные сети: витамин С, витамин Е, селен, цинк в максимально разрешенных суточных дозировках согласно инструкции производителя. Отличительной особенностью проведенного клинического исследования является то, что в отличие от большинства опубликованных исследований по использованию многокомпонентных добавок, оно не привязано к какому-либо производителю и препарату. Большинство многокомпонентных биологически активных добавок содержат в своем составе низкие дозировки тех или иных витаминов и микроэлементов. Недостаточная дозировка компонентов, при наличии у пациента с мужским бесплодием дефицита микронутриентов может не привести к ликвидации дефицита, что на наш взгляд и является причиной неэффективности приема препаратов данной группы. В связи с этим, возможно, методика лечения

мужского бесплодия, основанная на эмпирическом использовании многокомпонентных биологически активных добавок, в которых содержатся малые дозы различных микроэлементов, витаминов, антиоксидантов в скором будущем потеряет свою актуальность как низкоэффективная.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мужское бесплодие – полиэтиологичное заболевание. В современной урологии остается актуальным вопрос эффективной коррекции патоспермии. Так, в случае выявления у пациента варикоцеле, гипогонадизма или инфекции добавочных половых желез, тактика врача-уролога определена и не вызывает сомнения. В то же время вопрос лечения идиопатического мужского бесплодия остается открытым. Современные публикации в большинстве случаев указывают на применение добавок, содержащих антиоксиданты, однако эффективность данной методики не определена как высокая, так же не определены виды и дозировки антиоксидантов.

Основной целью данной работы являлось повышение эффективности лечения идиопатической формы мужского бесплодия. В доступной литературе отмечена связь идиопатического мужского бесплодия с нерациональными пищевыми факторами, в том числе с нехваткой некоторых эссенциальных микронутриентов. В связи с чем основу работы составило изучение микронутриентной насыщенности организма и возможная связь дефицита определенных витаминов и минералов с мужским бесплодием.

Для реализации поставленной цели определены четыре задачи, сформировавшие дизайн исследования.

На первом этапе с для повышения эффективности диагностики воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы проведено клиническое исследование, заключавшееся в оценке результатов бактериологического исследования эякулята после предварительного применения бовгиалуронидазы азоксимера 3000 МЕ в виде свечей, применяемых ректально. В данном исследовании отмечена достоверная эффективность ($p=0,0346$) предложенной методики в основной группе в сравнении с контрольной, где пациент сдавал сперму для микробиологического исследования проходила без дополнительной подготовки.

Второй этап исследования – гигиеническая оценка структуры питания пациентов с мужским бесплодием. По результатам исследования определено, что фактическое питание пациентов с идиопатическим мужским бесплодием является нерациональным и несбалансированным. Однако учитывая тот факт, что полученные результаты в целом сходны с данными исследований в иных группах на территории Омской области, где у мужчин, участников исследования, не отмечено ухудшение репродуктивной функции нами определено, что ключевым моментом для урологии является выявление микронутриентов, дефицит которых мог бы рассматриваться как критический фактор, связанный с идиопатическим мужским бесплодием. В то же время последующая коррекция выявленных дефицитных состояний могла бы рассматриваться как способ коррекции патоспермии и лечения мужского бесплодия.

Для определения микронутриентов, дефицит которых ассоциирован с идиопатическим мужским бесплодием запланирован и выполнен третий этап исследования. На данном этапе проведено сравнение уровня микронутриентов, наиболее часто рассматриваемых в литературе в контексте лечения мужского бесплодия: витамины А, В9, Д, Е, С в крови и микроэлементы селен и цинк в волосах. Анализ данных показателей провели в двух группах исследования: основная группа – мужчины с идиопатическим мужским бесплодием, контрольная группа – фертильные мужчины, т.е. те, чьи жены на момент исследования были беременны. По уровню содержания в крови витамина А ($p=0,3237$), витамина Д ($p=0,9304$) и витамина В9 ($p=0,9968$) достоверного различия между группами исследования выявлено не было. А по таким микронутриентам, как витамин С ($p=0,000001$), витамина Е ($p=0,00001$), селен ($p=0,000001$) и цинк ($p=0,0001$) выявлены достоверные различия, что на наш взгляд указывает на критический аспект регуляции сперматогенеза у пациентов с идиопатическим мужским бесплодием. Таким образом, в результате проведенного исследования определены микронутриенты, факт дефицита которых ассоциирован с нарушением в сперматогенезе.

Четвертый этап исследования заключался в оценке эффективности коррекции выявленных дефицитов микронутриентов как средство лечения мужского бесплодия.

Соответственно выявленным дефицитам в основной группе были назначены максимальные дозировки монопрепаратов, в контрольной группе исследования коррекцию патоспермии проводились многокомпонентными антиоксидантными комплексами, как содержащими L-карнитин, так без него. Курс лечения во всех группах составил три месяца, по окончании которого была проведена повторная оценка показателей спермограммы.

В основной группе исследования на фоне проведенного лечения установлено статистически значимое улучшение всех параметров эякулята: объем эякулята ($p=0,021$), концентрация сперматозоидов ($p=0,015$), количества сперматозоидов ($p=0,00004$), общая подвижность сперматозоидов ($p=0,00001$), прогрессивная подвижность сперматозоидов ($p=0,00006$), морфология сперматозоидов ($p=0,00007$).

В контрольных подгруппах 1 и 2 в спермограммах через три месяца после приема многокомпонентных препаратов не отмечено статистически значимого улучшения объема эякулята (в подгруппе 1: $p=0,355$; в подгруппе 2: $p=0,657$), концентрации сперматозоидов (в подгруппе 1: $p=0,815$; в подгруппе 2: $p=0,452$), общее количество сперматозоидов (в подгруппе 1: $p=0,727$; в подгруппе 2: $p=0,358$). Улучшение отмечено по таким показателям как: общая подвижность (в подгруппе 1: $p=0,044$; в подгруппе 2: $p=0,019$), прогрессивная подвижности сперматозоидов (в подгруппе 1: и подгруппе 2: $p=0,001$), морфология сперматозоидов (в подгруппе 1: $p=0,013$; в подгруппе 2: $p=0,004$).

Несмотря на статистически значимое улучшение параметров эякулята во всех группах исследования больший интерес вызывает динамика увеличения показателей спермограмм и сравнение их в группах исследования. Так динамика этих показателей подвижности и морфологии в основной группе выше аналогичных показателей в обеих контрольных подгруппах

Особый интерес вызывает наступления беременности в паре. По данному критерию оценивали не только в период проведения коррекции патоспермии, но в последующие три месяца после окончания лечения. В основной группе исследования отмечено 18 случаев наступления беременности (21,9%), что достоверно выше результата в контрольной подгруппе 1: две беременности (5,2%), в контрольной подгруппе 2 зафиксирован один случай (2,7%).

За время проведенного исследования ни у одного пациента не отмечено каких-либо нежелательных побочных эффектов от лечения.

На основании полученных результатов проведенного исследования следует, что предложенный подход лечения идиопатического мужского бесплодия, основанный на коррекции выявленных конкретных дефицитов микронутриентов показал свою достоверную эффективность, подтвержденную не только улучшением показателей спермограмм, но и фактом наступления беременности в парах.

Предложенный метод лечения мужского бесплодия может способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи практикующему врачу урологу-андрологу, а также осуществлять лечебный процесс, основываясь на принципах доказательной и персонифицированной медицины. Предложенный метод лечения безопасен для пациента. Данный метод направлен на улучшение важнейшего вопроса современной социальной политики государства – демографического.

Таким образом, все это подтверждает целесообразность применения предложенного метода лечения идиопатического мужского бесплодия, основанный на коррекции выявленных дефицитов микронутриентов в практике врача уролога-андролога.

ВЫВОДЫ

1. Предварительное применение ректальных суппозиториев бовгиалуронидазы азоксимера на этапе поиска причин мужского бесплодия способствует достоверному повышению в 4,1 раза (95% CI 1,54-10,92; $p=0,0346$) результативности бактериологического анализа эякулята и позволяет улучшать качество диагностики воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы.
2. Фактическое питание пациентов с идиопатическим бесплодием является нерациональным, несбалансированным за счет избыточной энергетической ценности, избытка потребления жиров на 64,3%, белков на 35,7%; избыточного отношения $\omega 6/\omega 3$ жирных кислот 13,2; превышения в 3,4 раза поступления натрия; недостатка потребления пищевых волокон. Дефицит потребления витамина Д выявлен у 100% пациентов на 91,3% от суточной потребности; у 85,7% участников исследования выявлен дефицит потребления фолиевой кислоты на 51,0% от суточной потребности; витамина А 35,6% от суточной потребности у 64,3% участников исследования; дефицита потребления селена и цинка выявлен у 50,0% исследуемых мужчин, а дефицит потребления составил 22,3% и 8,6% от суточной потребности соответственно.
3. У пациентов с идиопатическим мужским бесплодием отсутствует дефицит витаминов А ($p=0,3237$), В9 ($p=0,9968$) и их уровни достоверно не отличаются от уровня в группе здоровых мужчин. Уровень содержания витамина Д в сыворотке крови у пациентов с идиопатическим мужским бесплодием и мужчин, реализовавших свою фертильную функцию, достоверно не отличается, однако в обеих группах выявлен его недостаток. Выявлено более низкое содержание витаминов С в 2,6 раза ($p=0,00001$) и Е в 1,7 раза ($p=0,00001$) в сыворотке крови и микроэлементов селен ($p=0,00001$) и цинк ($p=0,0001$) в волосах в группе с идиопатическим мужским бесплодием и группе реализовавших свою фертильную функцию.

4. Персонифицированная коррекция дефицита микронутриентов монокомпонентными препаратами при идиопатическом мужском бесплодии статистически значительно улучшает параметры эякулята (объем эякулята на 9,1% ($p=0,021$), концентрация сперматозоидов на 9,8% ($p=0,015$), общее количество на 42,1% ($p=0,00004$), общая подвижность на 44,5% ($p=0,00001$), прогрессивная подвижность на 86,9% ($p=0,00006$) и морфология сперматозоидов на 61,9% ($p=0,00007$) в сравнении с комплексными препаратами как содержащими, так и не содержащими Л-карнитин и увеличивает долю беременностей в естественном цикле в 5,48 раз (95% CI (1,684-17,8); $p=0,047$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациентов с мужским бесплодием целесообразно проведение предварительной подготовки ректальными суппозиториями азоксимера бовгиалуронидазы 3000 МЕ через день № 5 с целью повышения эффективности выявления микроорганизмов при бактериологическом исследовании эякулята.
2. При подозрении на идиопатический характер нарушений у мужчин с бесплодием целесообразно определять уровни витаминов С, Е и микроэлементов селен и цинк с целью выявления критически значимых для реализации репродуктивной функции дефицитных состояний с целью последующей коррекцией монокомпонентными препаратами в максимально разрешенных суточных дозировках.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	– аденозинтрифосфата
АФК	– активные формы кислорода
БАД	– биологически активные добавки
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ВФП	– величина физиологической потребности
ГнРГ	– гонадотропин-рилизинг-гормон
ДГК	– докозагексаеновой кислоты
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИППП	– инфекции, передаваемые половым путем
КОЕ	– колониеобразующие единицы
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МЕ	– международная единица
МКБ	– международной классификации болезней
МР	– методическим рекомендациям
МС	– Масс-детектор
ОАТ	– олигоастенотератозооспермия
ПНЖК	– полиненасыщенных жирных кислот
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РАС	– реактивные азотные соединения
ФИЦ	– Федеральный исследовательский центр
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХП	– хронический простатит
ЭКО	– Экстракорпоральное оплодотворение
ASRM	– Американское общество репродуктивной медицины
EAU	– Европейская Ассоциация Урологов
ESHRE	– Европейского общества репродукции человека и эмбриологии
MAR-тест	– Mixed agglutination reaction
PHGPx	– фосфолипидгидропероксид глутатионпероксидаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев, Ю.Г. Урология : Российские клинические рекомендации / Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. – Москва: Медфорум, 2017. – 544 с.
2. Витамин D, мужское здоровье и мужская репродукция / И.А. Тюзиков, С.Ю. Калинин, Л.О. Ворслов, Ю.А. Тишова // Андрология и генитальная хирургия. – 2013. – Т. 14. – С. 36-44.
3. Воздействие питания и образа жизни на здоровье населения / Д.В. Турчанинов, Е.А. Вильмс, Л.А. Боярская, М.С. Турчанинова // Пищевая промышленность. – 2015. – № 1. – С. 8-11.
4. Гидрофильные и липофильные нутриенты при лечении мужского идиопатического бесплодия: рандомизированное сравнительное открытое многоцентровое проспективное контролируемое исследование / В.А. Божедомов, Е.А. Епанчинцева, Г.Е. Божедомова [и др.] // Урология. – 2021. – № 1. – С. 70-78. – doi: 10.18565/urology.2021.1.70-78.
5. Губергриц, А.Я. Лечебное питание : справочное пособие / А.Я. Губергриц, Ю.В. Линевский. – 3-е изд. перераб. и доп. – Киев: Высшая школа, 1989. – 398 с.
6. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика : клинические рекомендации // Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая [и др.]. – Москва, 2016. – 75 с.
7. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы / Г.С. Лебедев, Н.А. Голубев, И.А. Шадеркин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4. – С. 4-12.
8. Наумов, Н.П. Роль антиоксидантов в профилактике мужского бесплодия / Н.П. Наумов, П.А. Щеплев, В.В. Полозов // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – Т. 20. – С. 22-28.

9. Неймарк, А.И. Клинические и патоморфологические особенности хронического простатита у рабочих химического производства / А.И. Неймарк, А.В. Киптилов, Г.А. Лапий // Урология. – 2015. – № 6. – С. 68-73.
10. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации : методические рекомендации. – Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 36 с.
11. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению : приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803н. – Доступ из справочно-правовой системы «КонсультантПлюс». – Текст : электронный.
12. Оберлис, Д. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / Д. Оберлис, Б. Харланд, А. Скальный. – Санкт-Петербург: Наука, 2008. – 542 с. – ISBN 978-5-02-025305-6.
13. Оказание медицинской помощи с применением вспомогательных репродуктивных технологий у мужчин: обзор клинических рекомендаций и алгоритм маршрутизации пациентов / И.А. Корнеев, Р.Д. Засеев, Э.В. Исакова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 59-65.
14. Оценка влияния комплекса «БЕСТФертил» на показатели спермограммы, оксидативного стресса и фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с бесплодием / С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, Н.Г. Гасанов [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – Т. 20. – С. 91-98.
15. Распространенность инфекций, передающихся половым путем, у мужчин, состоящих в бесплодном браке / И.А. Корнеев, Р.Д. Засеев, И.Г. Шевчук, А.А. Пелипейченко // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 30-35.
16. Современный взгляд на применение ферментных препаратов у больных хроническим простатитом / А.В. Зайцев, Л.А. Ходырева, А.А. Дударева,

- Д.Ю. Пушкарь // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 53-60.
17. Сравнение эффективности препаратов, содержащих комбинацию аргинина и цинка, в лечении мужского бесплодия / О.Б. Жуков, Е.Е. Брагина, А.В. Левина [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. – Т. 21, № 2. – С. 26-35.
 18. Филимонов, П.Н. Последствия избыточного формирования фиброза у больных хроническим простатитом / П.Н. Филимонов, Е.В. Кульчавеня // РМЖ. – 2019. – № 2. – С. 39-41.
 19. Фофанова, И.Ю. Современные поливитаминные препараты (обзор литературы) / И.Ю. Фофанова // Патология беременности. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 78-83.
 20. Хитрова, А.Н. Диагностика простатитов / А.Н. Хитрова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 2. – С. 89-106.
 21. Юнацкая, Т.А. Гигиеническая оценка питания вегетарианцев и лиц со смешанным питанием / Т.А. Юнацкая, М.С. Турчанинова, Н.Н. Костина // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 9. – С. 72-75.
 22. A novel antioxidant formulation designed to treat male infertility associated with oxidative stress: Promising preclinical evidence from animal models / P. Gharagozloo, A. Gutiérrez-Adán, A. Champroux [et al.] // Hum. Reprod. – 2016. – Vol. 31. – P. 252-262.
 23. Abbasi, A.A. Experimental zinc deficiency in man: effect on spermatogenesis / A.A. Abbasi, A.S. Prasad, P.R. Rabbani // Trans. Assoc. Am. Physicians. – 1979. – Vol. 92. – P. 292-302.
 24. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis / F. Sofi, R. Abbate, G.F. Gensini, A. Casini // Am. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 92, № 5. – P. 1189-96. – doi: 10.3945/ajcn.2010.29673.
 25. Agarwal, A. Role of antioxidants in male infertility / A. Agarwal, A. Majzoub // BJUI Knowledge. – 2016. – P. 1-9.

26. Agarwal, A. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction / A. Agarwal, R.A. Saleh, M.A. Bedaiwy // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 79, № 4. – P. 829-843.
27. Aitken, R.J. Apoptosis and DNA damage in human spermatozoa / R.J. Aitken, A.J. Koppers // *Asian J. Androl.* – 2011. – Vol. 13. – P. 36-42.
28. Aitken, R. Reactive oxygen species as mediators of sperm capacitation and pathological damage / R. Aitken // *J. Mol. Reprod. Dev.* – 2017. – Vol. 84, № 10. – P. 1039-1052. – doi: 10.1002/mrd.22871.
29. Akhavizadegan, H. Comparison of serum vitamin D between fertile and infertile men in a vitamin D deficient endemic area: a case-control study / H. Akhavizadegan, M. Karbakhsh // *Urologia.* – 2017. – Vol. 84. – P. 218-220.
30. An optimal redox status for the survival of axotomized ganglion cells in the developing retina / V. Castagne, K. Lefevre, R. Natero [et al.] // *Neuroscience.* – 1999. – Vol. 93. – P. 313-320.
31. An overview on role of some trace elements in human reproductive health, sperm function and fertilization process / M. Mirnamniha, F. Fereshteh, E. Tahmasbpour [et al.] // *Rev. Environ. Health.* – 2019. – Vol. 34, № 4. – P. 339-348. – doi: 10.1515/reveh-2019-0008.
32. Antioxidants for male subfertility / R.M. Smits, R. Mackenzie-Proctor, A. Yazdani [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – № 3. – P. CD007411. – doi: 10.1002/14651858.CD007411.
33. Antioxidants in foods: State of the science important to the food industry / J.W. Finley, A.N. Kong, K.J. Hintze [et al.] // *J. Agricultural Food Chem.* – 2011. – Vol. 59. – P. 6837-6846.
34. Association between adherence to the Mediterranean diet and semen quality parameters in male partners of couples attempting fertility / D. Karayiannis, M.D. Kontogianni, C. Mendorou [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 32 – P. 215-222.

35. Association between vitamin D, reproductive hormones and sperm parameters in infertile male subjects / R. Rehman, S. Lalani, M. Baig [et al.] // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 9. – P. 607.
36. Associations between testosterone, bone mineral density, vitamin D and semen quality in fertile and infertile Chinese men / B. Yang, H. Sun, Y. Wan [et al.] // *Int. J. Androl.* – 2012. – Vol. 35. – P. 783-792.
37. Bisht, S. Oxidative stress: Major executioner in disease pathology, role in sperm DNA damage and preventive strategies / S. Bisht, R. Dada // *Front. Biosci. (Schol. Ed)*. – 2017. – Vol. 9. – P. 420-447. – doi: 10.2741/s495.
38. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis / N. Sermondade, C. Faure, L. Fezeu [et al.] // *Hum. Reprod. Update*. – 2013. – Vol. 19. – P. 221-231.
39. Body Mass Index Is Associated with Impaired Semen Characteristics and Reduced Levels of Anti-Müllerian Hormone across a Wide Weight Range / J.M. Andersen, H. Herning, E.L. Aschim [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0130210.
40. Boran, C. The effect of zinc therapy on damaged testis in pre-pubertal rats / C. Boran, K.U. Ozkan // *Pediatr. Surg. Int.* – 2004. – Vol. 20, № 6. – P. 444-448.
41. Bouayed, J. Exogenous antioxidants – Double-edged swords in cellular redox state: Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses / J. Bouayed, T. Bohn // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2010. – Vol. 3. – P. 228-237.
42. Brody. S.A. Мужское бесплодие и окислительный стресс: роль диеты, образа жизни и пищевых добавок / S.A. Brody // *Андрология и генитальная хирургия*. 2014. – Vol. 15. – P. 33-41.
43. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts / M. Punab, O. Poolamets, P. Paju [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 32, № 1. – P. 18-31.
44. Cheah, Y. Functions of essential nutrition for high quality spermatogenesis /Y. Cheah, W. Yang // *Adv. Biosci. Biotechnol.* – 2011. – Vol. 2, № 4. – P. 182.

45. Cheng, C.Y. A local autocrine axis in the testes that regulates spermatogenesis / C.Y. Cheng, D.D. Mruk // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 380-395.
46. Chronic epididymitis: impact on semen parameters and therapeutic options / G. Haidl, J.P. Allam, H.-C. Schuppe // *Andrologia.* – 2008. – Vol. 40, № 2. – P. 92-96. – doi: 10.1111/j.1439-0272.2007.00819.x.
47. Colagar, A.H. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men / A.H. Colagar, E.T. Marzony, M.J. Chaichi // *Nutr. Res.* – 2009. – Vol. 29, № 2. – P. 82-88.
48. Combined conventional/antioxidant "Astaxanthin" treatment for male infertility: a double blind, randomized trial / F.H. Comhaire, Y.F. El Garem, A. Mahmoud, F. Eertmans // *Asian J. Androl.* – 2005. – Vol. 7, № 3. – P. 257-262.
49. Comhaire, F. Clinical andrology: from evidence-base to ethics: the 'E' quintet in clinical andrology / F. Comhaire // *Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 15. – P. 2067-2071.
50. Comhaire, F. The role of food supplementation in the treatment of the infertile couple and for assisted reproduction / F. Comhaire // *Andrologia.* – 2010. – Vol. 42. – P. 331-340.
51. Comparison of serum and seminal plasma zinc levels on sperm parameters in patients with unexplained and male factor infertility / M. Erdem, A. Yuceturk, T. Cetinkaya [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 100. – P. S442.
52. Damirayakhian, M. Significance of semen cultures for men with questionable semen quality / M. Damirayakhian, R.S. Jeyendran, S.A. Land // *Arch. Androl.* – 2006. – Vol. 52, № 4. – P. 239-242.
53. Defective Human Sperm Cells Are Associated with Mitochondrial Dysfunction and Oxidant Production / A. Cassina, P. Silveira, L. Cantu [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2015. – Vol. 93, № 5. – P. 119. – doi: 10.1095/biolreprod.115.130989.
54. Defining infertility a systematic review of prevalence studies / S. Gurunath, Z. Pandian, R.A. Anderson, S. Bhattacharya // *Hum. Reprod. Update.* – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 575-588. – doi: 10.1093/humupd/dmr015.

55. Dietary fat and semen quality among men attending a fertility clinic / J.A. Attaman, T.L. Toth, J. Furtado [et al.] / *Hum Reprod.* – 2012. – Vol. 27 – P. 1466-1474.
56. Dietary patterns and semen quality in young men / A.J. Gaskins, D.S. Colaci, J. Mendiola [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27. – P. 2899-2907.
57. Dietary Patterns and Their Relationship With Semen Quality / J. Jurewicz, M. Radwan, W. Sobala [et al.] // *Am. J. Mens Health.* – 2018. – Vol. 12, № 3. – P. 575-583. – doi: 10.1177/1557988315627139.
58. Dröge, W. Free radicals in the physiological control of cell function / W. Dröge // *Physiological Rev.* – 2002. – Vol. 82, № 1. – Vol. 47-95.
59. Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation / F. Ursini, S. Heim, M. Kiess [et al.] // *Science.* – 1999. – Vol. 285. – P. 225-228.
60. Dusilova-Sulkova, S. Vitamin D metabolism and vitamin D traditional and nontraditional, target organs: implications for kidney patients / S. Dusilova-Sulkova // *J. Ren. Care.* – 2009. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. 39-44.
61. Effect of oxidative stress on male reproduction / A. Agarwal, G. Virk, C. Ong, S.S. Du Plessis // *World J. Men's Health.* – 2014. – Vol. 32 – P. 1-17.
62. Effects of dietary trans-fatty acids on reproductive performance of Wistar rats / T. Hanis, V. Zidek, J. Sachova [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 1989. – Vol. 61. – P. 519-529.
63. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA / C. Abad, M.J. Amengual, J. Gosálvez [et al.] // *Andrologia.* – 2013. – Vol. 45. – P. 211-216.
64. Effects of vitamin D supplementation on semen quality, reproductive hormones, and live birth rate: a randomized clinical trial / M. Blomberg Jensen, J.G. Lawaetz, J.H. Petersen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 103. – P. 870-881.
65. Effects of zinc deficiency on impaired spermatogenesis and male infertility: the role of oxidative stress, inflammation and apoptosis / A.B. Harchegani, H. Dahan, E. Tahmasbpour [et al.] // *Hum. Fertil. (Camb).* – 2020. – Vol. 23, № 1. – P. 5-16.

66. Efficacy of Antioxidant Supplementation on Conventional and Advanced Sperm Function Tests in Patients with Idiopathic Male Infertility / M. Arafa, A. Agarwal, A. Majzoub [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. – Vol. 6, № 9. – P. 219.
67. Environmental & lifestyle factors in deterioration of male reproductive health / S. Kumar, S. Murarka, V.V. Mishra, A.K. Gautam // *Indian J. Med. Res.* – 2014. – Vol. 140, Suppl. 1. – P. 29-35.
68. Environmental Toxicants and Testicular Apoptosis / P.P. Mathur, L. Huang, A. Kashou [et al.] // *Open Reprod. Sci. J.* – 2011. – Vol. 3. – P. 114-124.
69. Fallah, A. Zinc is an Essential Element for Male Fertility: A Review of Zn Roles in Men's Health, Germination, Sperm Quality, and Fertilization / A. Fallah, A. Mohammad-Hasani, A. Hosseinzadeh Colagar // *J. Reprod. Infertil.* – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 69-81.
70. Favier, A.E. The role of zinc in reproduction / A.E. Favier // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1992. – Vol. 32. – P. 363-382.
71. Finkel, T. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing / T. Finkel, N.J. Holbrook // *Nature*. – 2000. – Vol. 408, № 6809. – P. 239-247.
72. Fisher, D. Antioxidant-induced reductive stress has untoward consequences on the brain microvasculature / D. Fisher, S. Mentor // *Neural Regen. Res.* – 2017. – Vol. 12. – P. 743-744.
73. Food intake and its relationship with semen quality: a case-control study / J. Mendiola, A.M. Torres-Cantero, J.M. Moreno-Grau [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 91. – P. 812-818.
74. Fraczek, M. Inflammatory mediators exert toxic effects of oxidative stress on human spermatozoa / M. Fraczek, M. Kurpysz // *J. Androl.* – 2007. – Vol. 28. – P. 325-333.
75. Gabrielsen, J.S. Chronic exposures and male fertility: the impacts of environment, diet, and drug use on spermatogenesis / J.S. Gabrielsen, C. Tanrikut // *Andrology*. – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. 648-660.
76. Gorbachinsky, I. Metabolic syndrome and urologic diseases / I. Gorbachinsky, H. Akpinar, D.G. Assimos // *Rev. Urol.* – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. 157-180.

77. Gudeloglu, A. Medical Management of Male Infertility in the Absence of a Specific Etiology / A. Gudeloglu, J. Brahmbhatt, S. Parekattil // *Semin. Reprod. Med.* – 2014. – Vol. 32. – P. 313-318.
78. Halliwell, B. Free radicals and antioxidants – quo vadis? / B. Halliwell // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2011. – Vol. 32. – P. 125-130.
79. Halliwell, B. The antioxidant paradox / B. Halliwell // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1179-1180.
80. Henkel, R. The excessive use of antioxidant therapy: A possible cause of male infertility? / R. Henkel, I. Sandhu Singh, A. Agarwal // *Andrologia.* – 2019. – Vol. 51, № 1. – P. e13162. – doi: 10.1111/and.13162.
81. Hess, R.A. Estrogen in the male: a historical perspective / R.A. Hess, P.S. Cooke // *Biol. Reprod.* – 2018. – Vol. 99, № 1. – P. 27-44.
82. High-energy diets may induce a pre-diabetic state altering testicular glycolytic metabolic profile and male reproductive parameters / L. Rato, M.G. Alves, T.R. Dias [et al.] // *Andrology.* – 2013. – Vol. 1. – P. 495-504.
83. Holick, M.F. Vitamin D deficiency / M.F. Holick // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 3. – P. 266-281. – doi: 10.1056/NEJMra070553.
84. Hurst, R. Phospholipid hydroperoxide cysteine peroxidase activity of human serum albumin / R. Hurst, Y.P. Bao, S. Ridley // *Biochem. J.* – 1999. – Vol. 338, Pt 3. – P. 723-728.
85. Hypercholesterolemia impaired sperm functionality in rabbits / T.E.S. Lancellotti, P.V. Boarelli, M.A. Monclus [et al.] // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5. – P. e13457.
86. Identification of vitamin D (VDR) and retinoic X (RXR) receptor in normal and neoplastic human reproductive tissues / F. Cariati, V. Gigantino, G. Coppola [et al.]. – Copenhagen: ECE, 2013. – 654 p.
87. Implications of prostate inflammation on male fertility / R.D. Motrich, F.C. Salazar, M.L. Breser [et al.] // *Andrologia.* – 2018. – Vol. 50, № 11. – P. e13093.

88. Increased risk of incident chronic medical conditions in infertile men: analysis of United States claims data / M.L. Eisenberg, S. Li, M.R. Cullen, L.C. Baker // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 105, № 3. – P. 629-636.
89. Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multi-institutional cohort of subfertile men / J.M. Bieniek, J.A. Kashanian, C.M. Deibert [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 106, № 5. – P. 1070-1075.
90. Jensen, B. Rat testicular lipids and dietary isomeric fatty acids in essential fatty acid deficiency / B. Jensen // *Lipids.* – 1976. – Vol. 11. – P. 179-188.
91. Jensen, M.B. Vitamin D and male reproduction / M.B. Jensen // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 10, № 3. – P. 175-186. – doi: 10.1038/nrendo.2013.262.
92. Jung, J.H. Empirical medical therapy in idiopathic male infertility: Promise or panacea? / J.H. Jung, J.T. Seo // *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2014. – Vol. 41, № 3. – P. 108-114.
93. Kahn, B.E. Obesity and male infertility / B.E. Kahn, R.E. Brannigan // *Curr. Opinion. Urol.* – 2017. – Vol. 27. – P. 441-445.
94. Karl, K. Zinc: A Necessary Ion for Mammalian Sperm Fertilization Competency / K. Karl, Z. Michal, S. Peter // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 12. – P. 4097.
95. Katz, P. The economic impact of the assisted reproductive technologies / P. Katz, R. Nachtigall, J. Showstack // *Nat. Cell. Biol.* – 2002. – № 4. – P. 29-32.
96. Knowler, W.C. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin / W.C. Knowler, E. Barrett-Connor, S.E. Fowler // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 393-403.
97. Lamothe, S. Semen quality and fertility: the role of the environment and health / S. Lamothe, V. Kerlan, S. Christin-Maitre // *Ann. Endocrinol. (Paris).* – 2018. – Vol. 79, Suppl. 1. – P. S1-S9.
98. Laskey, J.W. Effect of cadmium and other metal cations on in vitro Leydig cell testosterone production / J.W. Laskey, P.V. Phelps // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 108. – P. 296-306.

99. Lifestyle, environment, and male reproductive health / Y. Brazani, B.F. Katz, H.M. Nagler, D.S. Stember // *Urol. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 41, № 1. – P. 55-66.
100. Lifestyle factors and reproductive health: Taking control of your fertility / R. Sharma, K.R. Biedenharn, J.M. Fedor [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 66.
101. Localization of VDR and RXR in germ cell testicular cancer / F. Cariati, V. Gigantino, G. Coppola [et al.] // *Medicina della riproduzione tra clinica e tecnologie / Rev. Endocr. Metab. Disord. editor.* – Padova, Italy: Cleup SC, 2013. – P. 291-295.
102. Male factor infertility trends throughout the last 10 years: Report from a tertiary-referral academic andrology centre / G. Fallara, W. Cazzaniga, L. Boeri [et al.] // *Andrology.* – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. 610-617.
103. Male Infertility Diagnosis and Treatment in the Era of In Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection / M. Pan, M.S. Hockenberry, E.W. Kirby, L.I. Lipshultz // *Med. Clin. North Am.* – 2018. – Vol. 102, № 2. – P. 337-347.
104. Male Infertility: Genetics, Mechanism, and Therapies / C. Coutton, R.A. Fissore, G.P. Palermo [et al.] // *BioMed. Res. Int.* – 2016. – № 1. – P. 1.
105. Male oxidative stress infertility (MOSI): Proposed terminology and clinical practice guidelines for management of idiopathic male infertility / A. Ashok, P. Neel, K. Manesh, S. Panner // *World J. Men's Health.* – 2019. – Vol. 37. – P. 296-312.
106. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility / N.E. Skakkebaek, E.R.-D. Meyts, G.M. Buck Louis [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2016. – Vol. 96, № 1. – P. 55-97.
107. 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 / M. Tartagni, M. Matteo, D. Baldini [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 13. – P. 127.

108. Membrane stability and mitochondrial activity of human-ejaculated spermatozoa during in vitro experimental infection with *Escherichia coli*, *Staphylococcus haemolyticus* and *Bacteroides ureolyticus* / M. Fraczek, M. Piasecka, D. Gaczarzewicz [et al.] // *Andrologia*. – 2012. – Vol. 44 – P. 315-329.
109. Metabolic syndrome and smoking are independent risk factors of male idiopathic infertility / C. Dupont, C. Faure, F. Daoud [et al.] // *Basic Clin. Androl.* – 2019. – Vol. 29. – P. 9.
110. Molecular basis for the effects of zinc deficiency on spermatogenesis: An experimental study in the Sprague-dawley rat model / A.E. Omu, M.K. Al-Azemi, M. Al-Maghrebi [et al.] // *Indian J. Urol.* – 2015. – Vol. 31. – P. 57-64.
111. Morbat, M.M. Effect of selenium in treatment of male infertility / M.M. Morbat, A.M. Hadi, D.H. Hadri // *Exp. Tech. Urol. Nephrol.* – 2018. – Vol. 1. – P. 1-4.
112. Mortimer, D. What should it take to describe a substance or product as 'sperm-safe' / D. Mortimer // *Hum. Reprod. Update.* – 2013 – Vol. 19. – P. 1-45.
113. Nano zinc, an alternative to conventional zinc as animal feed supplement: A review / P.S. Swain, S.B. Rao, D. Rajendran [et al.] // *Anim. Nutr.* – 2016. – Vol. 2, № 3. – P. 134-141.
114. Nassan, F.L. Diet and men's fertility: does diet affect sperm quality? / F.L. Nassan, J.E. Chavarro, C. Tanrikut // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110, № 4. – P. 570-577.
115. Nutrient patterns and asthenozoospermia: a case-control study / G. Eslamian, N. Amirjannati, B. Rashidkhani [et al.] // *Andrologia*. – 2016. – Vol. 49, № 3. – P. e12624.
116. Nutritional modifications in male infertility: a systematic review covering 2 decades / L. Giahi, S. Mohammadmoradi, A. Javidan, M.R. Sadeghi // *Nutr. Rev.* – 2016. – Vol. 74, № 2. – P. 118-130.
117. Obesity and reproduction: a committee opinion / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 104, № 5. – P. 1116-1126.
118. O'Flaherty, C. Redox regulation of mammalian sperm capacitation / C. O'Flaherty // *Asian J. Andrology*. – 2015. – Vol. 17. – P. 583-590.

119. Oxidative stress and fertility: Incorrect assumptions and ineffective solutions? / Y. Menezo, F. Entezami, I. Lichtblau [et al.] // *Zygote*. – 2014. – Vol. 22. – P. 80-90.
120. Oxidative stress and human health / T. Rahman, I. Hosen, M.T. Islam, H.U. Shekhar // *Advan. Biosci. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 997, № 3 (7A). – doi: 10.4236/abb.2012.327123.
121. Periurethral fibrosis secondary to prostatic inflammation causing lower urinary tract symptoms: a prospective cohort study / F. Cantiello, A. Cicione, A. Salonia [et al.] // *Urology*. – 2013. – Vol. 81, № 5. – P. 1018-1024.
122. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility / M.G. Hull, C.M. Glazener, N.J. Kelly [et al.] // *British Med. J. (Clinical Research Ed.)*. – 1985. – Vol. 291, № 6510. – P. 1693-1697.
123. Potato and french fry consumption and risk of type 2 diabetes in women / T.L. Halton, W.C. Willett, S. Liu [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 83. – P. 284-290.
124. Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men / J. Datta, M.J. Palmer, C. Tanton [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31, № 9. – P. 2108-2118. – doi: 10.1093/humrep/dew123.
125. Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility / A.D. Bui, R. Sharma, R. Henkel, A. Agarwal // *Andrologia*. – 2018. – Vol. 50. – P. e13012.
126. Reductive Stress-Induced Mitochondrial Dysfunction and Cardiomyopathy / M. Wei-Xing, L. Chun-Yan, T. Ran [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 5136957. – doi: 10.1155/2020/5136957.
127. Region-specific nutrient intake patterns exhibit a geographical gradient within and between European countries / H. Freisling, M.T. Fahey, A. Moskal [et al.] // *J. Nutrition*. – 2010. – Vol. 140. – P. 1280-1286.
128. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial / G.S. Omenn, G.E. Goodman, M.D. Thornquist [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1996. – Vol. 88. – P. 1550-1559.

129. Rodin, D.M. Relationship between semen cultures, leukospermia, and semen analysis in men undergoing fertility evaluation / D.M. Rodin, D. Larone, M. Goldstein // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 79, Suppl. 3. – P. 1555-1558.
130. ROS and ROS-Mediated Cellular Signaling / J. Zhang, X. Wang, V. Vikash [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longevity.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 4350965.
131. Salas-Huetos, A. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies / A. Salas-Huetos, M. Bullo, J. Salas-Salvado // *Hum. Reprod. Update.* – 2017. – Vol. 23. – P. 371-389.
132. Saturated free fatty acids, palmitic acid and stearic acid, induce apoptosis by stimulation of ceramide generation in rat testicular Leydig cell / Z.H. Lu, Y.M. Mu, B.A. Wang [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 303. – P. 1002-1007.
133. Semen selenium and human fertility / G. Bleau, J. Lemarbre, G. Faucher [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1984. – Vol. 42. – P. 890-894.
134. Seminal plasma zinc levels and sperm motion characteristics in infertile samples / Y.C. Lin, T.C. Chang, Y.J. Tseng [et al.] // *Chang Gung Med. J.* – 2000. – Vol. 23, № 5. – P. 260-266.
135. Sexual and Reproductive Health / A. Salonia (Chair), C. Bettocchi, J. Carvalho [et al.]. – European Association of Urology, 2020. – 281 p.
136. Shafik, A. Scrotal lipomatosis / A. Shafik, S. Olfat // *Br. J. Urol.* – 1981. – Vol. 53. – P. 50-54.
137. Shalini, S. Role of selenium in regulation of spermatogenesis: involvement of activator protein 1 / S. Shalini, M.P. Bansal // *Biofactors.* – 2005. – Vol. 23. – P. 151-162.
138. Skakkebaek, N.E. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects / N.E. Skakkebaek, E. Rajpert-De Meyts, K.M. Main // *Hum. Reprod.* – 2001. – Vol. 16, № 5. – P. 972-978. – doi: 10.1093/humrep/16.5.972.

139. Some of the Factors Involved in Male Infertility: A Prospective Review / E. Babakhanzadeh, M. Nazari, S. Ghasemifar, A. Khodadadian // *Int. J. Gen. Med.* – 2020. – Vol. 13. – P. 29-41.
140. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as a prognostic indicator of assisted reproductive technology outcome / M. Benchaib, J. Lornage, C. Mazoyer [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 87, № 1. – P. 93-100.
141. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia / P. Thurmond, J.H. Yang, Y. Li [et al.] // *Korean J. Urol.* – 2015. – Vol. 56, № 3. – P. 187-196.
142. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis / H. Levine, N. Jørgensen, A. Martino-Andrade [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 646-659.
143. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities / C.L.R. Barratt, L. Björndahl, C.J. De Jonge [et al.] // *Hum. Rep. Update.* – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 660-680.
144. The Effect of Folate and Folate Plus Zinc Supplementation on Endocrine Parameters and Sperm Characteristics in Sub-Fertile Men: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Irani, M. Amirian, R. Sadeghi [et al.] // *Urology J.* – 2017. – Vol. 29, № 14. – P. 4069-4078.
145. The effect of obesity on sperm disorders and male infertility / S.S. Du Plessis, S. Cabler, D.A. McAlister [et al.] // *Nat. Rev. Urol.* – 2010. – № 7. – P. 153-161.
146. The effect of paternal diet-induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model / H.W. Bakos, M. Mitchell, B.P. Setchell, M. Lane // *Int. J. Androl.* – 2011. – Vol. 34. – P. 402-410.
147. The impact of blood and seminal plasma zinc and copper concentrations on spermogram and hormonal changes in infertile Nigerian men / O. Akinloye, F.M. Abbiyesuku, O.O. Oguntibeju [et al.] // *Reprod. Biol.* – 2011. – Vol. 11, № 2. – P. 83-98.

148. The impact of calcium, magnesium, zinc, and copper in blood and seminal plasma on semen parameters in men / W.Y. Wong, G. Flik, P.M. Groenen [et al.] // *Reprod. Toxicol.* – 2001. – Vol. 15, № 2. – P. 131-136.
149. The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: recent advances in diagnosis and treatment / S.E. Lewis, R.J. Aitken, S.J. Conner [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2013. – Vol. 27, № 4. – P. 325-375.
150. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility / I.M. Ebisch, C.M. Thomas, W.H. Peters [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2007. – Vol. 13, № 2. – P. 163-174.
151. The presence of a truncated base excision repair pathway in human spermatozoa that is mediated by OGG1 / T.B. Smith, M.D. Dun, N.D. Smith [et al.] // *J. Cell. Sci.* – 2013. – Vol. 126, № 6. – P. 1488-1497
152. The role of vitamin D in male fertility: A focus on the testis / C. De Angelis, M. Galdiero, C. Pivonello [et al.] // *Rev. Endocrine Metabol. Dis.* – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 285-305.
153. The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: A systematic review and meta-analysis / L. Farahani, T. Tharakan, T. Yap [et al.] // *Andrology.* – 2021. – Vol. 9. – P. 115-144.
154. Trans-fatty acid levels in sperm are associated with sperm concentration among men from an infertility clinic / J.E. Chavarro, J. Furtado, T.L. Toth [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95. – P. 1794-1797.
155. Tunc, O. Impact of body mass index on seminal oxidative stress / O. Tunc, H.W. Bakos, K. Tremellen // *Andrologia.* – 2011. – Vol. 43. – P. 121-128.
156. Urogenital Infection as a Risk Factor for Male Infertility / H.-C. Schuppe, A. Pilatz, H. Hossain [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2017. – Vol. 114, № 19. – P. 339-346. – doi: 10.3238/arztebl.2017.0339.
157. Varghese, A.C. Current and future perspectives on intracytoplasmic sperm injection: a critical commentary / A.C. Varghese, E. Goldberg, A. Agarwal // *Reprod. Biomed. Online.* – 2007. – Vol. 15. – P. 719-727.

158. Verze, P. The role of the prostate in male fertility, health and disease / P. Verze, T. Cai, S. Lorenzetti // *Nature Rev. Urol.* – 2016. – Vol. 13, № 7. – P. 379-386.
159. Virtanen, H.E. Semen quality in the 21 st century / H.E. Virtanen, N. Jørgensen, J. Toppari // *Nat. Rev. Urol.* – 2017. – Vol. 14, № 2. – P. 120-130.
160. Vitamin D and Male Fertility: An Updated Review / C. Gianmartin, A. Cocci, E. Micelli [et al.] // *World J. Mens Health.* – 2020. – Vol. 38, № 2. – P. 164-177.
161. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract / M. Blomberg Jensen, J.E. Nielsen, A. Jorgensen [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 1303-1311.
162. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$: genomic and non-genomic mechanisms / M.R. Haussler, P.W. Jurutka, M. Mizwicki, A.W. Norman // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 543-559.
163. Vitamin D status and fertility outcomes during winter among couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection / G. Neville, F. Martyn, M. Kilbane [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2016. – Vol. 135. – P. 172-176.
164. Wagner, H. Role of reactive oxygen species in male infertility: An updated review of literature / H. Wagner, J.W. Cheng, E.Y. Ko // *Arab. J. Urol.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 35-43.
165. Yao, D.F. Male infertility: lifestyle factors and holistic, complementary, and alternative therapies / D.F. Yao, J.N. Mills // *Asian J. Androl.* – 2016. – Vol. 18, № 3. – P. 410-418. – doi: 10.4103/1008-682X.175779.
166. Zinc and male reproduction in domestic animals: A review / B. Roy, R.P.S. Baghel, T.K. Mohanty, G. Mondal // *Indian J. Anim. Nutr.* – 2013. – Vol. 30, № 4. – P. 339-350.
167. Zinc homeostasis-regulating proteins: new drug targets for triggering cell fate / F. Chimienti, M. Aouffen, A. Favier, M. Seve // *Curr. Drug. Targets.* – 2003. – Vol. 4. – P. 323-338.

168. Zinc-regulating proteins, ZnT-1, and metallothionein I/II are present in different cell populations in the mouse testis / V. Elgazar, V. Razanov, M. Stoltenberg [et al.] // J. Histochem. Cytochem. – 2005. – Vol. 53, № 7. – P. 905-912.
169. Zini, A. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? / A. Zini, N. Al-Hathal // Asian J. Androl. – 2011. – Vol. 13. – P. 374-381.