

С. И. Гамидов, Р. И. Овчинников, А. Ю. Попова

ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КОМПЛЕКСА АЦЕТИЛ-L-КАРНИТИНА, L-КАРНИТИНА ФУМАРАТА И АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ (СПЕРМАКТИН® ФОРТЕ) В ЛЕЧЕНИИ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Отделение андрологии и урологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для связи: А. Ю. Попова – к.м.н., с.н.с. отделения андрологии и урологии ФГБУ «НЦАГиП им. академика В. И. Кулакова», доцент кафедры акушерства, гинекологии перинатологии и репродуктологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, с.н.с. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия; e_mail: alina-dock@ya.ru

Введение. Оксидативный стресс сперматозоидов – это широко распространенное патологическое состояние, признаки которого можно обнаружить у 30–80% мужчин с бесплодием. Установлено, что употребление в пищу антиоксидантов и микроэлементов способствует повышению шансов на зачатие для субфертильных пар, а также снижает риск репродуктивных потерь. Наибольший и вполне обоснованный интерес представляют лекарственные комплексы для воздействия на различные факторы нарушения сперматогенеза (олиго-, астено-, тератозооспермия), оксидативного стресса и уровень фрагментации ДНК сперматозоидов.

Целью настоящего исследования было изучить влияние комплекса ацетил-L-карнитина, L-карнитина фумарата и альфа-липоевой кислоты (Спермактин® Форте) на показатели оксидативного стресса, качества эякулята и фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с бесплодием.

Материалы и методы. В открытом проспективном рандомизированном исследовании участвовали 80 мужчин в возрасте 25–45 лет с бесплодием, с повышенными уровнями фрагментации ДНК сперматозоидов и оксидативного стресса. Пациенты группы А (n=20) в течение 180 дней принимали плацебо, группы В – Спермактин® Форте по 1 капсуле по 10 г 1 раз в день. Критериями эффективности проводимой терапии были показатели спермограммы, уровня фрагментации ДНК сперматозоидов, уровня оксидативного стресса сперматозоидов, а также информация о наступлении беременности, полученная путем опроса всех участников исследования.

Результаты. На фоне приема препарата антиоксидантного комплекса Спермактин® Форте в группе В отмечалась положительная статистически значимая динамика основных параметров спермограммы, таких как подвижность и морфология, причем уже к 3-му месяцу лечения. Количество свободных радикалов (показатель оксидативного стресса) в группе В также демонстрировало значительное снижение (на 86%). При определении степени фрагментации ДНК отмечалось более выраженное снижение ее показателей в группе В по сравнению с группой А – на 21,5 и 3,6 соответственно. Наступление беременности констатировали в 1 и 13 случаев в группе А и В соответственно.

Заключение. Использование антиоксидантного комплекса Спермактин® Форте позволило улучшить результаты спермограммы большинства пациентов, причем эти изменения были достоверными уже к 3-му месяцу. Стимуляция сперматогенеза с помощью антиоксидантного комплекса Спермактин® Форте является эффективным и безопасным методом лечения мужского бесплодия.

Ключевые слова: мужское бесплодие, спермограмма, оксидативный стресс, фрагментация ДНК сперматозоидов, антиоксидантный комплекс Спермактин® Форте

Для цитирования: Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности комплекса ацетил-L-карнитина, L-карнитина фумарата и альфа-липоевой кислоты (Спермактин® Форте) в лечении мужского бесплодия. Урология. 2019;4:61–68.
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.4.61-68>

Введение. Бесплодие в браке – распространенная проблема, которая затрагивает около 15% супружеских пар. Порядка 50% случаев бесплодия связаны с так называемым мужским фактором [1]. На 1-м месте среди причин мужского бесплодия (30%) стоит идиопатическое бесплодие. Однако его доля постепенно сокращается благодаря тому, что появляются научные данные, позволяющие выявлять причины этого состояния [2]. Второй по частоте (14,8%)

причиной бесплодия служит варикоцеле: 80% случаев вторичного бесплодия у мужчин связано именно с ним [3].

Известно, что оплодотворяющая способность сперматозоидов зависит от секреторной активности вспомогательных половых желез: придатков яичек, простаты и семенных пузырьков. Наиболее важным биохимическим маркером нормального созревания сперматозоидов является L-карнитин, продуцируемый придатком яичка [4].

Физиологическая роль придатка яичка заключается в создании условий для нормального развития сперматозоидов путем секреции ряда соединений, в том числе L-карнитина, участвующего в переносе ацил-группы и процессе окислительного фосфорилирования жирных кислот в митохондриях, как следствие – обеспечения энергией, используемой сперматозоидами для созревания и приобретения ими подвижности. Также установлено, что L-карнитин и ацетил-L-карнитин обладают антиоксидантной активностью за счет удаления токсичного внутриклеточного ацетил-кофермента А и стабилизации клеточной мембраны сперматозоидов под действием активных форм кислорода, гиперпродукция которых является важным патогенетическим фактором патоспермии у мужчин [4, 5]. Следует отметить, что существует прямая корреляция между концентрацией в сперме карнитина, с одной стороны, и количеством, общей и прогрессивной подвижностью, способностью сперматозоидов проникать в цервикальную слизь, с другой.

В то же время другой патологический процесс – фрагментация ДНК сперматозоидов – нарушение целостности ДНК сперматозоидов, связанное с упаковкой патологического хроматина или дефицита протамина, оказывает негативное влияние на репродуктивные исходы при естественном зачатии или в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [6, 7]. У бесплодных мужчин доля сперматозоидов с нарушением целостности ДНК составляет более 30%, тогда как у здоровых фертильных мужчин она не превышает 15%. При фрагментации ДНК спермы более 30% вероятность наступления беременности крайне низкая [8].

В здоровом организме существует баланс между оксидантными и антиоксидантными системами, обеспечивающий нормальное функционирование клеток. Обе системы одинаково важны для организма. Однако при нарушении этого соотношения могут развиваться различные патологические процессы. В случае недостаточности оксидантной системы нарушаются защитные механизмы клетки, угнетается апоптоз, возможны диспластические процессы, включая злокачественное перерождение клеток. При плохой работе антиоксидантной системы, наоборот, имеют место излишняя гибель клеток, повышенный апоптоз, в том числе повреждение сперматозоидов [9, 10].

Оксидативный стресс сперматозоидов – это широко распространенное патологическое состояние, возникающее вследствие смещения такого баланса в пользу оксидантной системы, признаки которого можно обнаружить у 30–80% мужчин с бесплодием [11]. Повреждения наносятся в основном активными формами кислорода и азота, пероксидами и свободными радикалами. Их источниками могут служить как непосредственно сперматозоиды, так и лейкоциты спермы [12].

Причины оксидативного стресса хорошо известны, среди них: неблагоприятные факторы образа жизни и окружающей среды, возраст, сопутствующие заболевания и прием препаратов для их лечения, онкологические заболевания. Сперматозоиды уязвимы перед действием оксидативного стресса, их мембраны содержат большое количество полиненасыщенных жирных кислот, при повреждении мембраны снижается подвижность сперматозоидов, так как они почти не имеют собственной антиоксидантной системы в цитоплазме (представляют собой ядро со жгутиком для движения). Защитные факторы, которые должны содержаться в обычной клетке, в сперматозоиде практически отсутствуют. Отчасти эту функцию на себя берет семенная плазма, именно там содержится основная доля веществ с

антиоксидантными свойствами. Однако при их недостатке ДНК сперматозоидов практически беззащитна перед прямым воздействием оксидативного стресса [13].

В этом случае может быть использована антиоксидантная терапия. В современной литературе имеются неопровержимые данные масштабных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность антиоксидантов, применяемых в современной врачебной практике с целью стимуляции сперматогенеза при бесплодии у мужчин [14, 15].

Кокрановские данные (2011) [16] и рекомендации Европейского общества урологов (EAU) 2015 г. показывают, что пероральный прием антиоксидантов улучшает результаты ВРТ, но его влияние на естественное зачатие требует дальнейшего изучения.

В Кохрановском обзоре (2014) [17] эффекта применения пероральных антиоксидантов и микроэлементов 4179 субфертильными мужчинами из 48 рандомизированных клинических исследований было показано, что употребление в пищу антиоксидантов и микроэлементов способствует повышению шансов на зачатие для субфертильных пар, при этом не отмечено увеличения риска репродуктивных потерь.

Наибольший и вполне обоснованный интерес представляют лекарственные комплексы для воздействия на различные факторы нарушения сперматогенеза (олиго-, астено-, тератозооспермия), оксидативного стресса и уровень фрагментации ДНК сперматозоидов.

Препарат, содержащий ацетил-L-карнитин, L-карнитин и альфа-липоевую кислоту (СпермАктин® Форте), может быть использован в лечении мужского бесплодия и репродуктивных потерь, при повышенном уровне оксидативного стресса и фрагментации ДНК сперматозоидов [13].

Целью настоящего исследования было изучить влияние комплекса ацетил-L-карнитина, L-карнитина фумарата и альфа-липоевой кислоты (СпермАктин® Форте) на показатели оксидативного стресса, качества эякулята и фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с бесплодием.

Материалы и методы. Исследовательская работа (двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное сравнительное исследование влияния комплекса ацетил-L-карнитина, L-карнитина и альфа-липоевой кислоты на показатели оксидативного стресса и фрагментации ДНК сперматозоидов) проводилась на базе отделения андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России и заключалась в регистрации клинических и лабораторных данных пациентов, которым лечащий врач в рамках повседневной клинической практики назначал 180-дневный курс терапии антиоксидантным комплексом СпермАктин® Форте в стандартной дозировке или плацебо.

Критерии включения:

- отсутствие беременности более 12 мес. при регулярной половой жизни без контрацепции;
- невынашивание беременности супругой при наличии повышенных показателей фрагментации ДНК спермы и оксидативного стресса у мужчины;
- неоднократные неудачи программ ВРТ при наличии повышенных показателей фрагментации ДНК спермы и оксидативного стресса у мужчины;
- нормальное развитие по данным физикального обследования.

Критерии исключения:

- наличие активных воспалительных процессов;
- лабораторные признаки воспалительных изменений придаточных половых желез;

Сравнительная характеристика распределения больных по группам лечения в зависимости от различных показателей

Показатель	Группа А	Группа В
Возраст, годы	35,5 [30; 39]	34 [31; 37]
Концентрация, млн/мл	41,00 [14,25; 63,25]	43,50 [18,00; 60,25]
Прогрессивно подвижных, %	35,50 [12,50; 47,75]	29,00 [15,00; 45,00]
Нормальных форм, %	3,00 [1,75; 4,25]	2,00 [2,00; 3,00]
MAR-IgG, %	3,50 [0,00; 12,00]	0,00 [0,00; 2,25]
ROS	0,62 [0,40; 3,15]	2,50 [1,08; 5,83]*
ДНК-фрагментация, %	22,05 [17,62; 27,02]	19,55 [16,85; 23,77]

* Статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$)

- установленные генетические причины бесплодия (синдром Клайнфельтера, микроделеции AZF, CFTR);
- криптозооспермия;
- азооспермия;
- некрозооспермия;
- пиоспермия;
- гипергонадотропный и гипогонадотропный гипогонадизм;
- варикоцеле;
- наличие иммунной формы бесплодия (MAR-test IgG >50%);
- выраженная соматическая патология;
- психосексуальная и эякуляторная дисфункции.

В открытом проспективном рандомизированном исследовании участвовали 80 мужчин в возрасте 25–45 лет (средний возраст – 34,9 [30; 39] года) с бесплодием и повышенными уровнями фрагментации ДНК сперматозоидов и оксидативного стресса.

Все участники были разделены методом адаптивной динамической рандомизации со стратификацией на две группы.

Группу А составили 20 мужчин, которые принимали плацебо на протяжении 180 дней. В группу В вошли 60 мужчин, принимавших ацетил-L-карнитин, L-карнитин фумарат и бифла-липоевую кислоту (СпермАктин® Форте) по 1 саше по 10 г 1 раз в день, утром, во время или после еды, на протяжении 180 дней.

Клиническое наблюдение заключалось в регистрации демографических и клинических данных пациентов (оценка общего состояния, осмотр, оценка сексуального здоровья, а также наступление беременности у супруги) до и после окончания 180-дневного указанного курса терапии, а также через 90 дней после начала терапии.

Лабораторное наблюдение заключалось в получении образцов спермы пациентов исходно, через 90 и 180 дней после начала терапии и изучении их по показателям спермограммы (концентрация, подвижность, морфология сперматозоидов по строгим критериям Крюгера в соответствии с требованиями ВОЗ (2010)), оксидативного стресса и фрагментации ДНК сперматозоидов.

Критерии оценки эффективности: показатели спермограммы, показатели уровня фрагментации ДНК сперматозоидов, уровня оксидативного стресса сперматозоидов, факт наступления беременности, информацию о которой получали путем опроса всех пациентов – участников исследования.

Статистическая обработка. Результаты по изучаемым параметрам представлены с помощью описательных статистик – медианы (*Me*) и квартилей [Q1; Q3].

Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. Для попарного сравнения групп использовали критерий Манна–Уитни. Статистическую значимость динамики показателей оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Для всех критериев устанавливали критический уровень $\alpha = 0,05$.

Результаты. Группы были сопоставимыми по таким показателям, как возраст, длительность бесплодия в браке, физикальные данные, а также по параметрам спермограммы, MAR-теста и уровня фрагментации ДНК сперматозоидов. Лишь по уровню оксидативного стресса (концентрация активных форм кислорода (ROS)) в группе В наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) превышение по сравнению с группой А.

Сравнительная характеристика больных в зависимости от группы лечения по различным критериям представлена в табл. 1.

Концентрация сперматозоидов. В ходе исследования в обеих группах наблюдалось незначительное снижение концентрации сперматозоидов, однако эти изменения не были статистически значимыми, не приводили к развитию олигозооспермии и не выходили за рамки нормативов ВОЗ (2010) (табл. 2).

Подвижность сперматозоидов. Согласно критериям ВОЗ (2010), по оценке показателей спермограммы проводили анализ результатов прогрессивной подвижности сперматозоидов (категория А+В). В группе А отмечено значительное снижение прогрессивной подвижности сперматозоидов (на 22,5% к 6-му месяцу лечения), т.е. наблюдалась выраженная отрицательная динамика по данному показателю.

Показатели концентрации сперматозоидов в группах исследования на различных сроках наблюдения

Группа	Концентрация, млн/мл			Относительное изменение, %
	до лечения	3 мес. лечения	6 мес. лечения	
А	41,00 [14,25; 63,25]	45,00 [18,00; 55,25]	32,00 [19,75; 62,75]	-22,0
В	43,50 [18,00; 60,25]	36,00 [13,25; 59,75]	41,50 [24,50; 62,00]	-4,6

Примечание. Здесь и в табл. 2–7: *статистически значимые различия по сравнению с показателем до лечения при $p < 0,05$.

Т а б л и ц а 3

Показатели прогрессивной подвижности (А+В) сперматозоидов в группах исследования на различных сроках наблюдения

Группа	Прогрессивно подвижных, %			Относительное изменение, %
	до лечения	3 мес. лечения	6 мес. лечения	
А	35,50 [12,50; 47,75]	31,00 [21,00; 51,25]	27,50 [16,50; 40,25]	-22,5
В	29,00 [15,00; 45,00]	34,50 [22,00; 47,25]*	40,00 [34,75; 49,25]*	37,9*

Т а б л и ц а 4

Показатели нормальных форм сперматозоидов в группах исследования на различных сроках наблюдения

Группа	Нормальные формы, %			Относительное изменение, %
	до лечения	3 мес. лечения	6 мес. лечения	
А	3,00 [1,75; 4,25]	2,00 [1,00; 3,00]*	2,00 [1,00; 3,00]*	-33,3*
В	2,00 [2,00; 3,00]	2,00 [1,75; 3,00]	2,50 [2,00; 3,00]	25,0

В группе В, напротив, констатировали увеличение прогрессивной подвижности практически в 1,4 раза (с 29 до 40% [на 37,9%]), что стало статистически значимым уже к концу 3-го месяца лечения (табл. 3).

Патологические формы сперматозоидов. Количество патологических форм сперматозоидов в группе В достоверно не изменялось ни через 3, ни через 6 мес. лечения (табл. 4). В то же время в группе А наблюдалось достоверное ухудшение этого показателя (на 33,3%) уже к 3-му месяцу лечения (см. табл. 4).

Оксидативный стресс сперматозоидов оценивали по концентрации активных форм кислорода (свободных радикалов – ROS). При этом оказалось, что в группе А ситуация значительно ухудшилась: уровень оксидативного стресса к концу периода наблюдения вырос в 2 раза (на 103,2%). В группе В, наоборот, отмечено значительное улучшение данного показателя – снижение на 86%, что стало статистически значимым, причем уже к 3-му месяцу лечения (табл. 5).

Фрагментация ДНК сперматозоидов. При определении степени фрагментации ДНК сперматозоидов методом TUNEL отмечалось снижение показателя в обеих группах исследования. Однако в группе А оно составило всего лишь 3,6% и не было статистически значимым, тогда как в группе В

параметр уменьшился на 21,5%, достоверно отличаясь от исходных значений уже по прошествии 3 мес. лечения (табл. 6).

МАР-тест. В группе А показатель МАР-теста статистически значимо снизился на 28,6%, однако эти изменения находились в пределах нормативных значений (табл. 7).

Побочных эффектов фармакотерапии зафиксировано не было.

Дополнительная информация. В период исследования 1 пациент (5%) из группы А и 13 пациентов (21,7%) из группы В, сообщили о наступлении беременности у супруги на фоне лечения. В группе А беременность закончилась выкидышем на сроке 7–8 нед., в группе В у 11 пар родились здоровые дети, в 1 случае имела место неразвившаяся беременность на сроке 5–6 нед., в 1 – анэмбриония.

Таким образом, у мужчин с бесплодием на фоне приема препарата антиоксидантного комплекса СпермАктин® Форте отмечалась положительная динамика основных параметров спермограммы, таких как подвижность и морфология. Примечательно, что в группе А прогрессивная подвижность сперматозоидов значительно снизилась за время наблюдения на 22,5%, напротив, в группе В было отмечено возрастание прогрессивной подвижности на 37,9%, что стало статистически достоверным, причем уже к

Т а б л и ц а 5

Показатели ROS в группах исследования на различных сроках наблюдения

Группа	ROS, мВ			Относительное изменение, %
	до лечения	3 мес. лечения	6 мес. лечения	
А	0,62 [0,40; 3,15]	1,09 [0,58; 4,03]	1,27 [0,36; 5,97]*	103,2
В	2,50 [1,08; 5,83]	1,26 [0,32; 3,48]*	0,35 [0,16; 1,47]*	-86,0

Т а б л и ц а 6

Показатели фрагментации ДНК в группах исследования на различных сроках наблюдения

Группа	Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов, %			Относительное изменение, %
	до лечения	3 мес. лечения	6 мес. лечения	
А	22,05 [17,62; 27,02]	23,40 [18,25; 27,27]	21,25 [18,55; 28,27]	-3,6
В	19,55 [16,85; 23,77]	17,40 [14,95; 21,70]*	15,35 [12,07; 19,30]*	-21,5

Показатели MAR-теста в группах исследования на различных сроках наблюдения

Группа	MAR-IgG, %			Относительное изменение, %
	до лечения	3 мес. лечения	6 мес. лечения	
A	3,50 [0,00; 12,00]	0,00 [0,00; 12,75]*	2,50 [0,00; 11,25]*	-28,6%
B	0,00 [0,00; 2,25]	0,00 [0,00; 4,00]	0,00 [0,00; 6,50]	-

3-му мес. лечения. Количество патологических форм сперматозоидов в группе В достоверно не изменялось, однако в группе А наблюдалось достоверное ухудшение этого показателя на 33,3% уже в первые месяцы терапии. Одним из важных тестов – оксидативный стресс сперматозоидов (количество свободных радикалов [ROS]), продемонстрировал значительное ухудшение в группе А, тогда как в основной группе – В, наоборот, отмечено значительное улучшение данного показателя – снижение на 86%, что стало статистически достоверным, причем уже к 3-му мес. лечения. При определении степени фрагментации ДНК отмечалось снижение ее показателей во всех группах исследования, однако в группе А такое снижение составило всего лишь 3,6%, в группе В уменьшение составило 21,5% к 3-му мес. лечения, при этом к 6 мес. лечения среднее значения данного показателя составило 15,35%, что можно считать нормативным. Данные факты позволяют говорить, что использование антиоксидантного комплекса СпермАктин® Форте позволило улучшить показатели спермограммы большинства пациентов, снизить уровень оксидативного стресса и фрагментации ДНК сперматозоидов, причем положительный эффект проявился уже к 3-му месяцу использования препарата. Стимуляция сперматогенеза с помощью антиоксидантного комплекса СпермАктин® Форте является эффективным и безопасным методом лечения мужского бесплодия. Однако требуются дополнительные исследования для получения более подробных данных, а также с целью оценки дополнительных возможностей компонентов антиоксидантного комплекса. Что особенно хотелось подчеркнуть, что в 13 случаях пациенты сообщили о наступлении беременности у супруги на фоне лечения, что позволяет говорить о положительных исходах не только по лабораторным значениям, но и по конечным точкам терапии.

Выводы

1. Стимуляция сперматогенеза с помощью антиоксидантного комплекса СпермАктин® Форте является эффективным и безопасным методом лечения мужского бесплодия.
2. Прием данного препарата позволяет снизить уровень оксидативного стресса на 86% и фрагментации ДНК сперматозоидов на 21,5%, а также улучшить показатели спермограммы большинства пациентов уже к 3-му месяцу лечения.
3. Прием комплекса СпермАктин® Форте более чем в 4 раза увеличивает вероятность зачатия. Результат терапии: 85% успешно завершившихся родов.
4. Данная терапия может быть использована как I этап лечения мужчин с бесплодием, репродуктивными потерями (невынашивание беременности, неразвивающаяся и внематочная беременность у супруги, неудачи предшествующих программ ВРТ).
5. В отсутствие естественной беременности терапия с помощью антиоксидантного комплекса СпермАктин® Форте

может быть рассмотрена в качестве подготовки ко II этапу лечения – проведению программ ВРТ с целью повышения их эффективности.

Прием СпермАктин® Форте не вызывал каких-либо нежелательных явлений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wong W.Y., Thomas C.M., Merkus J.M., Zielhuis G.A., Steegers-Theunissen R.P. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril.* 2000;73(3):435–442.
2. Ko E., Siddiqi K., Brannigan R., Sabanegh E. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *J. Urol.* 2012;187:973–978.
3. Hamada A., Esteves S.C., Nizza M., Agarwal A. Unexplained male infertility: diagnosis and management. *Int Braz J Urol.* 2012;38:576–594. Doi: 10.1590/S1677-55382012000500002.
4. Lenzi A., Lombardo F., Sgro P. et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril* 2003;79(2):292–300.
5. Lenzi A., Sgro P., Salacone P., Paoli D., Gilio B., Lombardo F., et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2004; 81:1578–1584.
6. Fernandez-Gonzalez R., Moreira P.N., Prez-Crespo M. et al. Long-term effects of mouse intra-cytoplasmic sperm injection with DNA-fragmented sperm on health and behavior of adult offspring. *Biol Reprod.* 2008; 78(4):761–772.
7. Simon L., Liu L., Murphy K. et al. Comparative analysis of three sperm DNA damage assays and sperm nuclear protein content in couples undergoing assisted reproduction treatment. *Hum Re-prod.* 2014;29(5): 904–917.
8. Zini A., Albert O., Robaire B. Assessing sperm chromatin and DNA damage: clinical importance and development of standards. *Andrology.* 2014;2(3):322–325.
9. Saalu L.C. The incriminating role of reactive oxygen species in idiopathic male infertility: an evidence based evaluation. *Pak J Biol Sci.* 2010;13:413–422.
10. Hampl R., Drábková P., Kandár R., Stěpán J. Impact of oxidative stress on male infertility. *Ceska Gynekol.* 2012;77:241–245.
11. El-Bahrawy K., El-Hassanein E.S., Kamel Y.M. Comparison of gentamycin and ciprofloxacin in dromedary camels' semen extender. *World J Agric Sci.* 2010;6:419–424.
12. Jarow J.P. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *J Urol.* 2003;170:675–676.
13. Chen S.J., Allam J.P., Duan Y.G., Haidl G. Influence of reactive oxygen species on human sperm functions and fertilizing capacity including therapeutical approaches. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288:191–199.
14. Lanzafame FM, La Vignera S, Vicari E, Calogero AE. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility. *Reprod Biomed Online.* 2009;19:638–659.
15. Bansal A.K., Bilaspuri G.S. Impacts of oxidative stress and antioxidants on semen functions. *Vet Med Int.* 2010;2010:686137.
16. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jan 19;1:CD007411 Antioxidants for male subfertility. Showell et al.
17. *Showell M.G. et al. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database of Syst Rev* 2014, Issue 12. Art. No.: CD007411. Doi: 10.1002/14651858. CD007411.pub3

Поступила 20.05.19

Принята в печать 25.06.19

Received 20.05.19

Accepted 25.06.19

Источник финансирования: Не указан.

Financing source: Not specified