

Н. А. Нашивочникова, В. Н. Крупин, А. В. Крупин, В. Е. Леанович, И. О. Гетижежев

АНТИОКСИДАНТЫ В РАМКАХ ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ МУЖЧИН В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 45 ЛЕТ

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Автор для связи: Н. А. Нашивочникова – к.м.н., доцент кафедры урологии им. Е. В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; e-mail: dom17.doctor@mail.ru

Введение. Репродуктивная способность мужчин старшего возраста ассоциирована с наличием андрогенодефицита и повышенным риском повреждения ДНК сперматозоидов. Кроме того, с возрастом появляется и ряд других заболеваний, губительно влияющих на сперматогенез. По этой причине поиск методов коррекции нарушенного сперматогенеза у мужчин старшей возрастной группы является весьма актуальным. Применение биологически активных добавок с антиоксидантным действием представляется перспективным.

Цель: повышение эффективности прекоцепционной подготовки мужчин в возрасте от 45 лет и старше с использованием комплекса с антиоксидантным действием.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 102 пациента в возрасте от 45 лет и старше с патоспермией и метаболическим синдромом (МС) различной степени выраженности. Клиническую группу составили 52 пациента в возрасте от 45 до 55 лет, контрольную группу – 50 пациентов в возрасте от 45 до 54 лет. Стандартная терапия по поводу метаболического синдрома у пациентов клинической группы была дополнена приемом биологически активной добавки (БАД) «Сперотон» по 1 саше 2 раза в день во время еды в течение 3 мес. Пациенты контрольной группы получали только стандартную терапию МС. Результаты оценивали через 3 и 6 мес. от начала лечения. В качестве основного критерия оценки эффективности терапии использовали спермограмму. Повреждение хромосом сперматозоидов характеризовали по фрагментации ДНК. Кроме того, всем мужчинам из двух групп была определена концентрация цинка в спермоплазме, а также уровень общей антиокислительной активности (ОАА) спермы. Также выполнен лабораторный анализ половых гормонов, показателей углеводного обмена, липидного профиля.

Результаты исследования. В результате включения в терапию антиоксидантного комплекса «Сперотон» в клинической группе практически в 2 раза снизилось проявления окислительного стресса: к 6-му месяцу наблюдения уменьшилась концентрация иммунореактивного инсулина (ИРИ) на 22%, что сопровождалось снижением уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 6,6 %, свидетельствующим о стабилизации углеводного обмена. Положительная динамика в рамках снижения индекса массы тела (ИМТ) почти на 12 % в клинической группе сопровождалась нормализацией липидного профиля крови. Кроме того, отмечено статистически значимое увеличение концентрации сперматозоидов с $10,5 \pm 5,5$ млн/мл до $21,5 \pm 4,8$ через 3 мес. приема антиоксидантного комплекса «Сперотон», положительная динамика также отмечена в клинической группе в отношении показателей фрагментации ДНК, уровня ОАА и концентрации цинка спермы.

Выводы. Применение антиоксидантного комплекса «Сперотон» в усиленной дозе 2 саше в день в течение 3 мес. у мужчин с патоспермией и МС различной степени выраженности от 45 лет и старше улучшает качественные и количественные показатели спермограммы и морфологическое состояние мужской репродуктивной системы. Определение концентрации цинка в спермоплазме, ее ОАА, а также уровень фрагментации ДНК сперматозоидов, особенно у пациентов в возрасте от 45 лет и старше, страдающих МС, являются оправданными. Применение комплекса «Сперотон» сопровождается снижением процента сперматозоидов с фрагментацией ДНК, способствует коррекции окислительного стресса эякулята. Включение антиоксидантов БАДа «Сперотон» в комплексную терапию мужчин с патоспермией и МС различной степени выраженности способствует эффективному восстановлению чувствительности инсулиновых рецепторов, нормализации углеводного и липидного обмена.

Ключевые слова: Метаболический синдром, патоспермия, позднее отцовство, ожирение, андрогенный дефицит, окислительный стресс, антиоксиданты, фрагментация ДНК, инсулинорезистентность, Сперотон

Для цитирования: Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Крупин А.В., Леанович В.Е., Гетижежев И.О. Антиоксиданты в рамках прекоцепционной подготовки мужчин в возрасте старше 45 лет. Урология. 2024;3:00-00.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2024.3.00-00>

Введение. По современным данным, с возрастом у мужчин качество эякулята ухудшается, при этом огромное значение имеет часто проявляющийся у пациентов старше 45 лет метаболический синдром (МС) в виде сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, возрастного гипогонадизма и т.д. [1]. Согласно ряду исследований, с возрастом у мужчин прогрессивно уменьшается объем эякулята, при этом максимальный его объем приходится на 30–35 лет ($3,5 \pm 1,8$ мл), значительно снижаясь после 55 лет ($2,2 \pm 1,2$ мл) [2, 3]. Помимо объема с возрастом снижается и концентрация сперматозоидов в эякуляте на 3,3% в год или до 66% в период с 30 до 50 лет, становясь обратно пропорциональной возрасту [4–8].

Отмечается и прямая корреляция с возрастом мужчины таких показателей спермограммы, как процент неподвижных и слабоподвижных сперматозоидов и процент морфологически измененных форм сперматозоидов, при этом снижение подвижности сперматозоидов происходит на 0,6% в год [6]. Ранее отмечалось, что пик подвижности приходится на возраст моложе 25 лет ($44,4 \pm 21\%$), снижаясь у мужчин старше 55 лет ($24,8 \pm 18\%$) [3, 9, 10]. В то же время отмечается уменьшение доли нормальных форм сперматозоидов с возрастом на 0,9% в год [6, 10].

Спермограмма, оцениваемая как нормальная, не всегда характеризует способность возрастного мужчины к репродукции. Так, было показано, что более половины мужчин старшей возрастной группы (53%) с нормозооспермией страдали идиопатическим бесплодием. При этом отмечено, что индекс фрагментации ДНК был значительно выше у мужчин с нормальными показателями спермограммы в группе старшего возраста (≥ 40 лет) по сравнению с более молодыми мужчинами [11, 12].

У возрастных мужчин с нормальными параметрами спермограммы вероятность наступления беременности в паре значительно снижается (примерно на 3% в год), а время, которое требуется для ее возникновения, увеличивается. Так, в парах, где мужчины были моложе 25 лет, среднее время достижения беременности составило чуть более 4,5 мес., в то время как для мужчин после 40 лет – 24 мес. [13].

Помимо возрастного метаболического синдрома среди факторов, негативно влияющих на качество спермы, отмечают агрессивную внешнюю среду, варикоцеле, хронические инфекции мочеполовой сферы, табакокурение, употребление алкоголя, неполноценное питание и хронические заболевания. Одним из часто ассоциируемых с бесплодием у мужчин заболеваний является варикозное расширение вен семенного канатика, частота которого с возрастом значительно увеличивается. Так, если варикоцеле у взрослых мужчин встречается с частотой 11% [14], то с возрастом его распространенность может увеличиваться на 10% в течение каждого десятилетия жизни, достигая 75% к восьмидесятилетнему возрасту [15]. Неблагоприятное влияние варикоцеле на сперматогенез усматривают в гипертермии и гипоксии яичек. Работы Т. Takada и соавт. свидетельствуют, что при варикоцеле у больных температура в мошонке на $1,43^\circ\text{C}$ выше, чем у пациентов без варикоцеле [16]. Именно гипертермия в мошонке, по мнению К. Shiraishi и соавт., является ответственной в негативном воздействии варикоцеле на сперматогенез и стероидогенез в яичках [17]. Есть мнение, что гипертермия органов мошонки при варикоцеле приводит к вероятности развития окислительного стресса [18]. Повышенная продукция активных форм кислорода и усиление фрагментации ДНК сперматозоидов при варикоцеле влекут за собой нарушение фертильности спермы [19]. Однако в последнее время обсуждается гипотеза кофакторности варикоцеле в комбинации с другими при-

чинами в развитии бесплодия [20]. К повышению индекса фрагментации ДНК приводит и неблагоприятное влияние ксенобиотиков, тяжелых металлов, электромагнитного и СВЧ-воздействия (электромагнитного излучения сверхвысокой частоты) и нередко заканчивается бесплодием или привычным невынашиванием беременности [21, 22]. Никотин и смолы при курении табака существенно повышают окислительное повреждение ДНК, угнетают систему антиоксидантной защиты и являются причиной снижения оплодотворяющих свойств спермы [23].

Стресс также приводит к нарушению гомеостаза и несбалансированности антиоксидантного статуса, нарушая целостность ДНК сперматозоидов [24].

Увеличение индекса массы тела (ИМТ) при метаболическом синдроме и ожирении ассоциируется со снижением объема яичек, низким уровнем тестостерона в сыворотке крови, низким количеством сперматозоидов, нарушением их подвижности и повышенной фрагментацией ДНК сперматозоидов [25].

Выявлена положительная корреляция между уровнем глюкозы в сыворотке крови при сахарном диабете и индексом фрагментации ДНК сперматозоидов и отрицательная – с общей антиоксидантной способностью эякулята [26].

Таким образом, нарастание окислительных процессов и снижение естественных антиоксидантных защитных механизмов у мужчин старшей возрастной группы, обусловленных рядом факторов, усугубляют последствия окислительного стресса, сопутствующего старению, а дефицит антиоксидантов в спермоплазме этих пациентов подчеркивает необходимость и патогенетическую обоснованность назначения мужчинам старшего возраста комплексов антиоксидантов в рамках преемственной подготовки [27].

Цель исследования: повышение эффективности преемственной подготовки мужчин в возрасте от 45 лет и старше с использованием комплекса с антиоксидантным действием.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 102 пациента в возрасте от 45 до 55 лет с патоспермией и МС различной степени выраженности.

Клиническую группу составили 52 пациента в возрасте от 45 до 55 лет, контрольную группу – 50 пациентов в возрасте от 45 до 54 лет. Все пациенты получали терапию проявлений метаболического синдрома по принятым стандартам лечения (фенофибрат, сульфат магния, эксенатид, при необходимости метформин, бисопролол). Мужчины клинической группы помимо этого получали биологически активную добавку (БАД) «Сперотон» в течение 3 мес. по 1 капсуле 2 раза в день во время еды.

Пациентам контрольной группы проводилась только стандартная терапия.

Результаты лечения оценивали через 3 и 6 мес. от начала терапии.

Как и в ранее проведенных нами исследованиях, посвященных опыту применения БАДа «Сперотон» при различных репродуктивных проблемах, в настоящей работе в качестве основного критерия оценки эффективности терапии также использовали спермограмму [28]. Исследование спермы проводили в соответствии с требованиями руководства Всемирной организации здравоохранения [29]. Определяли объем, концентрацию, долю нормальных форм по строгим критериям Крюгера, вычисляли количество прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте, о фрагментации ДНК судили по методике оценки дисперсии хроматина сперматозоидов (Sperm Chromatin Dispersion [SCD]) [28].

СПЕРОТОН®

Для повышения мужской фертильности



Улучшает показатели спермограммы.^{2,3}



Увеличивает вероятность зачатия:

- на 15 % при 3-месячном приеме;²
- на 26,7 % при 6-месячном приеме.³



Может применяться при подготовке к ЭКО.⁴



Эффективен в комплексной терапии олигоастенозооспермии на фоне варикоцеле.⁵

Сперотон – выбор № 1 в категории средств, улучшающих сперматогенез и мужскую фертильность¹

АКВИОН | Доказанная эффективность

plan-baby.ru



СРР № RU.77.99.57.003.R.002644.08.22 от 11.08.2022 г. Реклама.

¹ По данным IQVIA за 2019–2021 г.

² Сухих Г.Т., Попова А.Ю., Овчинников Р.И., Ушакова И.В. Влияние комплекса Сперотон на функциональные характеристики сперматозоидов у мужчин с идиопатической патозооспермией // Проблемы репродукции.– 2016.– № 40.– С. 97–101.

³ Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяргиев Т.А. Роль L-карнитина, фолиевой кислоты, а также антиоксидантов в комплексной терапии мужского бесплодия // Проблемы репродукции.– 2018.– № 5.

⁴ Попова А.Ю., Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Гасанов Н.Г. Влияние комплексов Сперотон и Синергин на показатели окислительного стресса эякулята у пациентов, готовящихся к программам вспомогательных репродуктивных технологий // Эффективная фармакотерапия.– 2019.– № 1.– С. 10–14.

⁵ Повелица Э.А., Леанович В.Е., Доста Н.И. и др. Послеоперационное применение комплекса «Сперотон» в комбинированном лечении олигоастенозооспермии на фоне варикоцеле. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(2):64–9.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Кроме того, мужчинам обеих групп определялись концентрация цинка и уровень общей антиокислительной активности спермы (ОАА).

Лабораторная диагностика включала определение следующих показателей: биохимического профиля, тестостерона общего, альбумина, ЛГ (лютеинизирующего гормона), инсулина, глюкозы, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), липидного профиля [28].

Достоверность различий определяли непараметрическим критерием Манна–Уитни, статистически значимыми считали различия при вероятности больше 95%.

Для мужчин критериями включения стали:

- Возраст – от 45 лет и старше.
- Установленный диагноз патоспермии и МС различной степени выраженности.

Критерии невключения:

- Наличие серьезных сопутствующих заболеваний (тяжелые декомпенсированные соматические заболевания, в том числе декомпенсированный сахарный диабет, выраженные аллергические реакции в анамнезе; наркотическая и алкогольная зависимость, наличие онкологических заболеваний).
- Наличие непереносимости компонентов БАДа «Сперотон».

Результаты. Клинические и лабораторные результаты лечения пациентов с включением антиоксидантного комплекса отражены в *табл. 1*.

При сравнении результатов лечения лучшие показатели были получены от пациентов клинической группы, у которых спустя полгода от начала терапии вдвое уменьшились проявления окислительного стресса: на 22% снизилась концентрация иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак со снижением уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 6,6%. Одновременно с этим за полгода от начала терапии отмечено снижение индекса массы тела (ИМТ) на 12% ($p < 0,05$), нормализация показателей липидного

профиля крови: снизилась концентрация триглицеридов (ТГ) на 39%, также за 6 мес. наблюдения отмечен рост уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 18,2% (соответственно $p < 0,001$ и $p < 0,05$). У пациентов, не получавших антиоксидантной терапии, указанных выше изменений практически не было.

Вместе с тем после лечения отмечено достоверное снижение ($p < 0,01$) показателей артериального давления (АД) у пациентов клинической группы по сравнению с группой контроля (снижение систолического АД [САД] и диастолического АД [ДАД] соответственно на 16,0 и 16,4%). Изменения показателей инсулина в контрольной группе были статистически незначимыми.

Снижение концентрации гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ) и тестостерона выявлено у 15 человек клинической группы и у 13 группы контроля. При этом никакой гормонзаместительной терапии пациентам не проводилось. Отмечено, что лечение метаболических проявлений привело к нормализации тестостерона у 4 человек группы контроля, в то время как у мужчин клинической группы, которым терапия МС дополнена антиоксидантным лечением, нормализация показателей тестостерона отмечена у 11 человек из 15. Более того, общий уровень тестостерона у гипогонадных пациентов клинической группы увеличился с $6,6 \pm 1,2$ до $13,1 \pm 1,5$ нмоль/л ($p < 0,05$), а у пациентов группы контроля с $5,7 \pm 1,4$ до $8,9 \pm 2,1$ нмоль/л.

При анализе полученных результатов такие показатели спермограммы, как объем и вязкость на фоне проводимого лечения, практически не изменились в обеих группах. Отмечено увеличение концентрации сперматозоидов более чем в 2 раза в клинической группе ($n=52$) через 3 мес. лечения ($p < 0,05$). Средняя концентрация сперматозоидов у пациентов этой группы оставалась выше исходной на протяжении полугодия и составила $18,1 \pm 1,9$ млн/мл ($p < 0,05$). Изменения произошли и со стороны показателей подвижности сперматозоидов. При этом доля активно-подвижных

Таблица 1
Динамика основных показателей (соматических и лабораторных) клинической ($n=52$) и контрольной ($n=50$) групп

Группа	Визит включения	3 мес. наблюдения	6 мес. наблюдения
Клиническая группа (с применением комплекса «Сперотон»), индекс массы тела, кг/м ²	29,2±0,3	27,3±0,2*	25,7±0,8*
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	145,6±3,4	131,5±2,3**	122,3±4,1**
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	95,1±1,2	86,2±2,7**	79,5±4,5**
Гликемия натощак, ммоль/л	5,0±0,5	4,5±0,2*	4,2±0,1*
Уровень иммунореактивного инсулина натощак, мкМЕ/мл	10,5±1,4	9,3±0,2*	8,2±1,6*
Уровень гликозилированного гемоглобина, %	6,2±0,32	5,9±0,2**	5,79±0,4**
Общий холестерин, ммоль/л	6,75±0,14	6,0±0,1*	5,9±0,2*
Триглицериды, ммоль/л	2,3±0,11	1,6±0,2**	1,4±0,5**
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,2	1,1±0,1	1,3±0,1
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,0±0,1	3,7±0,5*	3,4±0,2*
Контрольная группа (без антиоксидантной терапии), индекс массы тела, кг/м ²	30,1±0,2	30,5±0,7	30,9±0,3*
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	138,6±7,7	128,4±5,2*	133,5±5,4*
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	94,2±3,5	91,1±1,2	88,2±5,4*
Гликемия натощак, ммоль/л	5,1±0,2	4,8±0,1*	4,6±0,2*
Уровень иммунореактивного инсулина натощак, мкМЕ/мл	9,9±1,2	10,1±0,2	11,2±1,1
Уровень гликозилированного гемоглобина, %	6,2±0,1	6,1±0,5	6,0±0,1*
Общий холестерин, ммоль/л	6,71±0,1	6,6±0,02	6,2±0,6*
Триглицериды, ммоль/л	2,1±0,1	1,8±0,2*	1,7±0,02*
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,0±0,25	1,1±0,2
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,1±0,2	3,9±0,5	3,9±0,3

Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; достоверность различий с исходными показателями в группе соответственно: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Т а б л и ц а 2

Динамика показателей спермограммы пациентов клинической (n=52) и контрольной (n=50) групп

Показатели	Визит включения	3 мес. наблюдения	6 мес. наблюдения
Клиническая группа (с применением комплекса «Сперотон»). Объем, мл	3,6±0,3	3,5±0,1	3,7±0,2
Вязкость – длина нити, см	0,7±0,11	0,6±0,54	0,6±0,21
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	10,5±5,5	21,5±4,8*	18,1±1,9*
Доля сперматозоидов с поступательным движением (категорий А и В), %	18,3±1,5	29,2±1,9*	26,5±3,7*
Подвижность сперматозоидов через 4 ч, %	9,8±1,2	19,8±3,8*	16,9±1,8*
Нормальная морфология сперматозоидов по строгим критериям Крюгера, %	10,8±3,78	21,4±2,9*	20,1±1,3
Контрольная группа (без антиоксидантной терапии). Объем, мл	3,5±0,2	3,4±0,2	3,5±0,1
Вязкость – длина нити, см	0,6±0,2	0,6±0,3	0,7±0,2
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	11,2±5,5	12,8±2,4	13,2±0,8
Доля сперматозоидов с поступательным движением (категорий А и В), %	19,1±1,1	21,1±0,7	18,1±1,8
Подвижность сперматозоидов через 4 ч, %	10,1±0,9	11,4±2,5	10,4±0,9
Нормальная морфология сперматозоидов по строгим критериям Крюгера, %	10,4±5,12	9,58±3,1	9,7±2,4

* достоверность различий с исходными показателями в группе, соответственно $p < 0,05$.

сперматозоидов (категория А+В) у пациентов клинической группы достоверно ($p < 0,05$) увеличилась почти на 60% через 3 мес. терапии. Нормальная морфология сперматозоидов у пациентов клинической группы через 3 мес. также статистически достоверно улучшилась за счет повышения количества сперматозоидов нормальной формы более чем в 2 раза (табл. 2).

В группе пациентов, где не использовалась антиоксидантная терапия ($n=50$), статистически значимых изменений как качественных, так и количественных показателей спермы не зарегистрировано (табл. 2).

При оценке флуоресцентным методом спермы отмечена высокая достоверность изменений в сторону снижения процента фрагментации ДНК у пациентов клинической группы на фоне приема комплекса ($p < 0,05$) (табл. 3).

Основные биохимические параметры эякулята (уровень цинка) и параметры ОАА у пациентов клинической группы, в комплексной терапии которых использованы антиоксиданты БАДа «Сперотон», и у пациентов со стандартной терапией контрольной группы представлены в табл. 4 и 5.

При этом отмечены статистически значимые различия на разных этапах лечения и наблюдения пациентов в пока-

зателях значений концентрации цинка в обеих группах ($p < 0,001$). Таким образом, определение концентрации цинка в спермоплазме и ее ОАА, особенно у мужчин от 45 лет и старше, страдающих различной степенью выраженности МС, является оправданным.

Основными результатами нашего исследования в парах клинической группы ($n=52$) явилось зарегистрированное наступление 9 беременностей на протяжении 6 мес. наблюдения от начала антиоксидантной терапии. В контрольной группе было задокументировано наличие 2-й беременности за полгода наблюдения.

Обсуждение. Лечение пациентов старшей возрастной группы в период прекоцепционной подготовки должно учитывать все возможные факторы, способствующие угнетению сперматогенеза и снижению фертильных свойств спермы, а выбор медикаментозной терапии необходимо строить с учетом патогенеза снижения фертильности и наличия метаболических нарушений. С возрастом приобретенный дефицит ряда витаминов и минералов в организме зрелого мужчины тоже может послужить причиной снижения основных защитных антиоксидантных механизмов. В то же время следует учитывать, что в большинстве

Т а б л и ц а 3

Параметры фрагментации ДНК сперматозоидов пациентов клинической (n=52) и контрольной (n=50) групп

Показатель	До лечения	3 мес. приема	12 мес. от начала приема
Клиническая группа (с применением комплекса «Сперотон»), %	23,4±0,2	16,2±1,2*	16,5±2,2*
Контрольная группа (без антиоксидантной терапии)	22,9±1,1	21,1±0,9	20,9±2,1

* достоверность различий с исходными показателями в группе соответственно: $p < 0,05$.

Т а б л и ц а 4

Средний уровень цинка (референсные значения – 2,30–4,59 ммоль/л) при биохимическом анализе спермоплазмы пациентов клинической (n=52) и контрольной (n=50) групп

Группа	Визит включения (средний уровень)	3 мес. наблюдения (средний уровень)	6 мес. наблюдения (средний уровень)
Клиническая группа (с применением комплекса «Сперотон»)	1,4±0,4	4,5±0,02**	3,9±1,3**
Контрольная группа (без антиоксидантной терапии)	1,3±0,3	1,4±0,9	1,3±0,1

** достоверность различий с исходными показателями в группе соответственно: $p < 0,01$.

Показатели общей антиоксидантной активности спермоплазмы (референсные значения — 1,6–2,8 ммоль/л) у пациентов клинической (n=52) и контрольной (n=50) групп

Группа	Визит включения (средний уровень)	3 мес. наблюдения (средний уровень)	6 мес. наблюдения (средний уровень)
Клиническая группа (с применением комплекса «Сперотон»)	1,3±0,1	2,3±0,2**	2,1±0,9**
Контрольная группа (без антиоксидантной терапии)	1,2±0,2	1,3±0,4	1,3±0,5

**достоверность различий с исходными показателями в группе соответственно: $p < 0,01$.

случаев основным патогенетическим механизмом развития нарушений сперматогенеза является избыточный окислительный стресс, поэтому назначение антиоксидантной терапии этим пациентам является весьма обоснованным. Оптимальный эффект антиоксидантной терапии заключается в достижении высоких концентраций ее компонентов в спермоплазме, оказывающих положительное влияние на сперматогенез и снижающих уровень окислительного стресса, при сохранении необходимого уровня активных форм кислорода для основных процессов оплодотворения.

Однако наличие других факторов, влияющих на состояние спермы мужчины старшего возраста, требует применения дополнительных средств, устраняющих эти факторы.

Включение в комплекс лечения биологически активной добавки «Сперотон», совмещающей жир- и водорастворимые антиоксидантные компоненты, в усиленной дозе 2 саше в день в рамках нашего исследования позволило добиться не только улучшения основных параметров эякулята через 3 мес. от начала терапии, но и привело к нормализации содержания микроэлементов (цинк) в семенной плазме, а антиоксидантная активность ее увеличилась в 2 раза.

Значимость такого терапевтического подхода подчеркивается стойкостью лечебного эффекта, сохраняющегося до полугода.

Кроме изменений основных параметров эякулята антиоксидантная терапия приводит к снижению количества сперматозоидов с фрагментированной ДНК с 23,4 до 16,5% по сравнению с контрольной группой, у которой количество сперматозоидов с фрагментированной ДНК составило 22,9% до лечения и 20,9% после терапии.

Кроме параметров эякулята изменились и другие показатели метаболических проявлений, такие как артериальное давление, уровень гликозилированного гемоглобина, липидного обмена и тестостерона у пациентов, получавших БАД «Сперотон».

Таким образом, получены данные о высокой терапевтической активности антиоксидантной терапии мужчин старшей возрастной группы при прекоцепционной подготовке не только в плане улучшения основных показателей спермы, но и в отношении возрастных метаболических проявлений.

В ходе применения комплекса «Сперотон» ни в одном наблюдении каких-либо нежелательных или побочных эффектов зарегистрировано не было.

Выводы

1. Применение антиоксидантного комплекса «Сперотон» в усиленной дозе 2 саше в день у мужчин от 45 лет и старше с репродуктивными трудностями улучшает качественные и количественные показатели спермограммы и морфологическое состояние мужской репродуктивной системы,

восполняет недостаток витаминов и микроэлементов в организме мужчины, способствует эффективному восстановлению чувствительности инсулиновых рецепторов, нормализации углеводного и липидного обменов, эндотелиальной функции и АД.

2. Антиоксидантное лечение с включением БАД «Сперотон» сопровождается снижением процента сперматозоидов с фрагментацией ДНК, способствует коррекции окислительного стресса эякулята. Максимальный эффект проявляется через 3 мес. и сохраняется не менее 6 мес. от начала терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Heshmat S., Lo K.C. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men. *Can. J. Urol.* 2006;13(Suppl. 1):18–21.
2. Hellstrom W.J., Overstreet J.W., Sikka S.C. et al. Semen and sperm reference ranges for men 45 years of age and older. *J. Androl.* 2006;27(3):421–428.
3. Levitas E., Lunenfeld E., Weisz N. et al. Relationship between age and semen parameters in men with normal sperm concentration: analysis of 6022 semen samples. *Andrologia.* 2007;39(2):45–50.
4. Centola G.M., Eberly S. Seasonal variations and age-related changes in human sperm count, motility, motion parameters, morphology, and white blood cell concentration. *Fertil. Steril.* 1999;72(5):803–808.
5. Haidl G., Jung A., Schill W.B. Ageing and sperm function. *Hum. Reprod.* 1996;11(3):558–560.
6. Auger J., Kunstmann J.M., Czyglik F., Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N. Engl. J. Med.* 1995;332(5):281–285.
7. Cardona Maya W., Berdugo J., Cadavid Jaramillo A. The effects of male age on semen parameters: analysis of 1364 men attending an andrology center. *Aging Male.* 2009;12(4):100–103.
8. Kovac J.R., Addai J., Smith R.P. et al. The effects of advanced paternal age on fertility. *Asian J. Andrology.* 2013;15(6):723–728.
9. Rolf C., Kenkel S., Nieschlag E. Age-related disease pattern in infertile men: increasing incidence of infections in older patients. *Andrologia.* 2002;34(4):209–217.
10. Bujan L., Mansat A., Pontonnier F., Mieuisset R. Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992. *BMJ.* 1996;312(7029):471–472.
11. Das M., Al-Hathal N., San-Gabriel M. et al. High prevalence of isolated sperm DNA damage in infertile men with advanced paternal age. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013;30(6):843–848.
12. Belloc S., Benkhalifa M., Cohen-Bacrie M. et al. Sperm deoxyribonucleic acid damage in normozoospermic men is related to age and sperm progressive motility. *Fertil. Steril.* 2014;101(6):1588–1593.
13. Ford W.C., North K., Taylor H. et al. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Hum. Reprod.* 2000;15(8):1703–1708.
14. Pfeiffer D., Berger J., Schoop C., Tauber R. Doppler-based study on the prevalence of varicocele in German children and adolescents. *Andrologia.* 2006;38(1):13–19.
15. Levinger U., Gornish M., Gat Y., Bachar G.N. Is varicocele prevalence increasing with age? *Andrologia.* 2007;39(3):77–80.
16. Takada T., Kitamura M., Matsumiya K. et al. Infrared thermometry for rapid, noninvasive detection of reflux of spermatic vein in varicocele. *J. Urol.* 1996;156(5):1652–1654.
17. Shiraishi K., Takihara H., Matsuyama H. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated

- apoptosis. *World J Urol.* 2010;28(3):359–364.
18. Rao M., Zhao X.L., Yang J. et al. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men. *Asian J. Androl.* 2015;17(4):668–675.
 19. Fu H., Song W.K., Ling X.H. et al. Correlation of oxidative stress with sperm DNA integrity and semen parameters in infertile men with varicocele. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2016;22(6):530–533.
 20. Eisenberg M.L., Lipshultz L.I. Varicocele-induced infertility: newer insights into its pathophysiology. *Indian J. Urol.* 2011;27:58–64.
 21. Calogero A.E., La Vignera S., Condorelli R.A. et al. Environmental car exhaust pollution damages human sperm chromatin and DNA. *J. Endocrinol. Invest.* 2011;34(6):e139–143.
 22. Zhai Q., Narbad A., Chen W. Dietary strategies for the treatment of cadmium and lead toxicity. *Nutrients.* 2015;7(1):552–571.
 23. Sofikitis N., Miyagawa I., Dimitriadis D. et al. Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. *J. Urol.* 1995;154(3):1030–1034.
 24. Bhongade M.B., Prasad S., Jiloha R.C. et al. Effect of psychological stress on fertility hormones and seminal quality in male partners of infertile couples. *Andrologia.* 2015;47(3):336–342.
 25. Bakos H.W., Mitchell M., Setchell B.P., Lane M. The effect of paternal diet-induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model. *Int. J. Androl.* 2011;34(5):402–410.
 26. Omu A.E., Kehinde E., Al-Azemi M.K. et al. The effects of diabetes mellitus on the ontogeny of human sperm: the role for antioxidants. *Androl. Update.* 2007;1:157–164.
 27. Weir C.P., Robaire B. Spermatozoa have decreased antioxidant enzymatic capacity and increased reactive oxygen species production during aging in the Brown Norway rat. *J. Androl.* 2007;28(2):229–240.
 28. Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Leanovich V.E. The role of antioxidants in the therapy of metabolic syndrome in men. *Urologia.* 2023;4:90–97. Doi: 10.18565/urologia.2023.4.90-97. Russian (Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Леанович В.Е. Роль антиоксидантов в терапии метаболического синдрома у мужчин. *Урология.* 2023;4:90–97. Doi: 10.18565/urologia.2023.4.90-97).
 29. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. Geneva, 2010. 287 p. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44261/1/9789241547789_eng.pdf.

Поступила 14.04.2024

Принята в печать 28.04.2024

Received 14.04.2024

Accepted 28.04.2024

Источник финансирования: не указан
Financing source: Not specified

ANTIOXIDANTS AS PART OF PRECONCEPTION PREPARATION IN MEN OVER 45 YEARS OF AGE

N.A. Nashivochnikova, V.N. Krupin, A.V. Krupin,
V.Ye. Leanovich, I.O. Getigezhev

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Nizhny Novgorod, Russia

Corresponding author: N.A. Nashivochnikova – Ph.D., associate professor at the Department of Urology named after E.V. Shakhov of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Nizhny Novgorod, Russia;
e-mail: dom17.doctor@mail.ru

Introduction. The reproductive potential of older men is influenced by the androgen deficiency and an increased risk of sperm DNA damage. In addition, with aging, a number of other diseases may have a detrimental effect on spermatogenesis. For this reason, the search for methods for correcting impaired spermatogenesis in men of the older age group is of relevance. The use of dietary supplements with antioxidant effects seems promising.

Aim. To increase the efficiency of preconception preparation for men aged 45 years and older using an antioxidant complex.

Materials and methods. A total of 102 patients aged 45 years and older with pathospermia and metabolic syndrome (MS) of varying severity were included in the study. The main group consisted of 52 patients aged 45 to 55 years, while in the control group there were 50 patients (45–54 years). In addition to standard therapy for MS, patients of the main group received the dietary supplement «Speroton», 1 sachet 2 times a day with meals for 3 months. In the control group, men received only standard therapy for MS. The results were assessed after 3 and 6 months from the start of treatment.

A sperm analysis was used as the main criterion for assessing treatment efficiency. Sperm DNA damage was characterized by DNA fragmentation. In addition, the concentration of zinc in seminal plasma, as well as the total antioxidant activity (TAA), was determined for all patients. Laboratory analysis of sex hormones, carbohydrate metabolism parameters, and lipid profile was also performed.

Results. As a result of the adding the antioxidant complex «Speroton», the indicators of oxidative stress in the main group decreased almost two-fold. By the 6th month, the level of immunoreactive insulin (IRI) decreased by 22%, which was accompanied by a decrease in the level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) by 6.6%, indicating stabilization of carbohydrate metabolism. Positive dynamics in reducing body mass index (BMI) by almost 12% in the main group were seen, as well as normalization of the lipid profile. In addition, there was a significant increase in sperm concentration from 10.5 ± 5.5 million/ml to 21.5 ± 4.8 after 3 months of taking the antioxidant complex «Speroton», positive dynamics were also noted in terms of DNA fragmentation, TAA level and zinc level in seminal plasma.

Conclusions. The use of the antioxidant complex «Speroton» in an increased dose of 2 sachets per day for 3 months in men older than 45 years with pathospermia and MS of varying severity improves the qualitative and quantitative sperm indicators and the morphological state of the male reproductive system. A determination of the level of zinc in seminal plasma, TAA, as well as the sperm DNA fragmentation, especially in patients aged 45 years and older suffering from MS, is justified. The use of the «Speroton» results in a decrease in the percentage of sperm with DNA fragmentation and the oxidative stress in the ejaculate. The adding of antioxidants in the dietary supplement «Speroton» in men with pathospermia and MS of varying severity allows to effectively restore the sensitivity of insulin receptors and normalize carbohydrate and lipid metabolism.

Key words: metabolic syndrome, pathospermia, late paternity, obesity, androgen deficiency, oxidative stress, antioxidants, DNA fragmentation, insulin resistance, «Speroton»

For citation: Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Krupin A.V., Leanovich V.E., Getigezhev I.O. Antioxidants as part of preconception preparation in men over 45 years of age. *Urologia.* 2024;3:00-00.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2024.3.00-00>

Информация об авторах:

Нашивочникова Н.А. — к.м.н., доцент кафедры урологии м. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; Нижний Новгород, Россия; ORCID iD 0000-0002-1138-1174

Крупин В.Н. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID iD 0000-0002-4887-4888.

Крупин А.В. — к.м.н., ассистент кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID iD 0000-0001-9584-756X

Леанович В.Е. — медицинский директор АО «Аквцион», Москва, Россия; e-mail: leanovichVE@akvion.ru. ORCID iD 0000-0001-7653-797X
Гетигезев И.О. — студент Пятигорского медико-фармацевтического института — филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России; Пятигорск, Россия; ORCID iD 0009-0009-1284-6314

Author information:

Nashivochnikova N.A. — Ph.D., associate professor at the Department of Urology named after E.V. Shakhov of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID iD 0000-0002-1138-1174

Krupin V.N. — Ph.D., MD, professor, Head of the Department of Urology named after E.V. Shakhov of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID iD 0000-0002-4887-4888.

Krupin A.V. — Ph.D., assistant professor at the Department of Urology named after E.V. Shakhov of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID iD 0000-0001-9584-756X

Leanovich V.E. — Medical Director of JSC Akvion, Moscow, Russia; e-mail: leanovichVE@akvion.ru. ORCID iD 0000-0001-7653-797X

Getigezhev I.O. — student at the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — branch of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Pyatigorsk, Russia; ORCID iD 0009-0009-1284-6314