

Опыт применения комплекса микронутриентов «УльтраФертил Плюс» в коррекции идиопатических форм секреторной инфертильности мужчин

С.Х. Аль-Шукри, С.Ю. Боровец, М.А. Рыбалов

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»
Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Сергей Юрьевич Боровец sborovets@mail.ru

Цель исследования — оценить влияние комплекса микронутриентов «УльтраФертил Плюс» на параметры эякулята при мужской идиопатической инфертильности.

Материалы и методы. В исследование включены 45 мужчин в возрасте от 24 до 48 лет (медиана 31 год), страдающих бесплодием в браке. Все пациенты принимали по 2 капсулы «УльтраФертила Плюс» 1 раз в день утром во время завтрака в течение 3 мес. Никакой другой терапии в период исследования пациенты не получали. До и после курса проводили анализ гормонального статуса, параметров спермограммы, MAR-тест, определяли число сперматозоидов с фрагментированной ДНК методом точной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител.

Результаты. После курса «УльтраФертила Плюс» у большинства пациентов наблюдалось статистически значимое улучшение основных показателей спермограммы. Концентрация сперматозоидов увеличилась с 43,5 до 62,0 млн/мл ($p < 0,001$), доля прогрессивно-подвижных форм (категорий А и В) — с 29,3 до 44,4 % ($p < 0,001$), доля сперматозоидов с нормальной морфологией — с 3,0 до 4,0 % ($p < 0,001$). Прием «УльтраФертила Плюс» способствовал сокращению числа сперматозоидов с фрагментированной ДНК с 14,7 до 10,1 % ($p = 0,001$) и оказался эффективен при значении этого показателя, не превышающем 22 %. Статистически значимого влияния «УльтраФертила Плюс» на показатели MAR-теста не выявлено. Обнаружено статистически значимое повышение содержания общей и свободной фракций тестостерона в плазме крови под влиянием «УльтраФертила Плюс».

Заключение. Прием комплекса микронутриентов «УльтраФертил Плюс» способствует снижению степени фрагментации ДНК сперматозоидов, увеличению количества сперматозоидов, их доли прогрессивно-подвижных форм и сперматозоидов с нормальной морфологией, повышению уровня тестостерона.

Ключевые слова: «УльтраФертил Плюс», фрагментация ДНК сперматозоидов, спермограмма, мужское бесплодие

Для цитирования: Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Рыбалов М.А. Опыт применения комплекса микронутриентов «УльтраФертил Плюс» в коррекции идиопатических форм секреторной инфертильности мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(1): 60–4.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-60-64



The experience of using the UltraFertile Plus micronutrient complex for correction of idiopathic forms of secretory infertility in men

S.Kh. Al-Shukri, S.Yu. Borovets, M.A. Rybalov

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

The study objective is to evaluate the effect of the UltraFertile Plus micronutrient complex on parameters of the ejaculate in men with idiopathic infertility.

Materials and methods. The study included 45 men aged between 24 and 48 years (median 31 years) suffering infertility in marriage. All patients took 2 capsules of UltraFertile Plus once a day in the morning at breakfast for 3 months. The patients didn't receive any other therapy during the study. Hormonal status, spermogram parameters, MAR test, number of sperm with fragmented DNA using flow cytometry with monoclonal antibodies were analyzed prior to treatment and after it.

Results. After a course of UltraFertile Plus therapy, significant improvement of spermogram parameters was observed in the majority of patients. Sperm count increased from 43.5 to 62.0 million/ml ($p < 0.001$), percent of progressive motile sperm (categories A and B) increased from 29.3 to 44.4 % ($p < 0.001$), normal morphology sperm count increased from 3.0 to 4.0 % ($p < 0.001$). Administration of UltraFertile Plus promoted a decrease in the number of sperm with fragmented DNA from 14.7 to 10.1 % ($p = 0.001$) and was effective for patients with this parameter below 22 %. No significant effect of UltraFertile Plus was observed in MAR test. Plasma total and free testosterone levels

significantly increased as a result of administration of UltraFertile Plus.

Conclusion. Administration of the UltraFertile Plus micronutrient complex promotes a decrease in sperm DNA fragmentation, an increase in sperm count, percentage of progressive motile sperm and normal morphology sperm, testosterone level.

Key words: UltraFertile Plus, DNA fragmentation, spermogram, male infertility

For citation: Al-Shukri S. Kh., Borovets S. Yu., Rybalov M. A. The experience of using the UltraFertile Plus micronutrient complex for correction of idiopathic forms of secretory infertility in men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(1):60–4. (In Russ.).

Введение

В настоящее время нарушения структуры ДНК сперматозоидов относят к ключевым факторам, влияющим на развитие эмбриона [1]. Повышенная (патологическая) степень фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДС) в большинстве случаев возникает под действием оксидативного стресса и может приводить не только к бесплодию у мужчины, но и к замершей на ранних сроках беременности у его супруги или половой партнерши [2–5].

По данным многочисленных исследований, именно дефицит витаминов и микроэлементов (либо нарушение их обмена) в результате изменения среды обитания современного человека, характера его питания и образа жизни усугубляет оксидативный стресс, что отрицательно влияет на функционирование репродуктивной системы мужского организма [6–10].

В последние годы в терапии мужского бесплодия используют комплексы биологически активных веществ, обладающие антиоксидантными свойствами [11, 12]. Комплекс микронутриентов «УльтраФертил Плюс» является источником L-карнитина, коэнзима Q₁₀, витамина E, цинка, селена, фолиевой кислоты и др.

L-карнитин увеличивает количество сперматозоидов и их подвижность, стимулирует их созревание, способствует элиминации их патологических форм [13, 14].

Цинк входит в состав супероксиддисмутазы (одного из важных антиоксидантных ферментов), участвует в биохимических процессах организма, повышает концентрацию сперматозоидов, увеличивает число сперматозоидов с нормальной морфологией и прогрессивно-подвижных сперматозоидов, а также является необходимым для синтеза тестостерона, играющего ключевую роль в обеспечении процессов спермато- и спермиогенеза [10].

Фолиевая кислота имеет большое значение для нормализации процессов сперматогенеза, способствует увеличению объема эякулята и улучшению его качества [10]. Прием фолиевой кислоты уменьшает количество дефектных форм сперматозоидов [15].

Селен — микроэлемент, способный сдерживать активность окислительного стресса. Он необходим для созревания сперматозоидов и нормального развития тканей яичек [16]. Прием селена способствует увеличению количества прогрессивно-подвижных

форм сперматозоидов и снижению частоты их повреждения активными формами кислорода [7].

Витамин E — главный жирорастворимый антиоксидант, защищающий клеточные мембраны от окислительного повреждения. Витамин E повышает жизнеспособность сперматозоидов, увеличивает их подвижность и концентрацию [10]. Прием витамина E снижает интенсивность окислительного стресса в ткани яичек, улучшает способность сперматозоидов проникать в яйцеклетку [16].

Коэнзим Q₁₀ — антиоксидант, играющий ключевую роль в переносе энергетических субстратов и образовании энергии в клетке. Он способен улучшать ключевые параметры спермограммы: концентрацию сперматозоидов, их подвижность и морфологию [17].

Важно отметить, что комбинация вышеуказанных компонентов обладает синергическими свойствами и повышает эффективность лечения в большей степени, чем использование каждого из компонентов по отдельности.

Цель исследования — оценить влияние комплекса «УльтраФертил Плюс» на динамику показателей эякулята при мужской идиопатической инфертильности.

Материалы и методы

В исследование включены 45 мужчин в возрасте от 24 до 48 лет (медиана 31 год), страдающих бесплодием в браке. Все пациенты принимали по 2 капсулы «УльтраФертила Плюс» 1 раз в день утром во время завтрака в течение 3 мес. Никакой другой терапии в период приема «УльтраФертила Плюс» пациенты не получали. У всех пациентов до и после курса оценивали гормональный статус, параметры спермограммы, результаты MAR-теста, определяли степень ФДС методом проточной цитофлюориметрии на аппарате FACSCantoll с использованием моноклональных антител (Roche). Нормальным уровнем сперматозоидов с фрагментированной ДНК считали ≤15 %.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха Me (Q₂₅–Q₇₅). Поскольку распределение значений отличалось от нормального (по результатам теста Колмогорова–Смирнова), все сравнения проведены с использованием непараметрического теста Вилкоксона для попарно связанных совокупностей данных.

Таблица 1. Показатели спермограммы пациентов с нарушениями репродуктивной функции до и после приема «УльтраФертила Плюс», Me (Q_{25} – Q_{75})
Table 1. Spermogram parameters in patients with abnormal reproductive function before and after a course of UltraFertile Plus, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показатель Parameter	До начала приема Before taking the complex	После окончания приема After the end of the course	Статистическая значимость различий Significance
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, mil/ml	43,5 (27,0–88,0)	62,0 (33,0–113,0)	<0,001
Объем эякулята, мл Ejaculate volume, ml	3,5 (3,0–4,7)	4,1 (2,9–4,5)	0,89
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией, % Percentage of sperm with normal morphological features, %	3,0 (2,0–4,0)	4,0 (3,0–5,0)	<0,001
Доля сперматозоидов с поступательным движением (категорий А и В), % Percentage of progressive-motile sperm (categories A + B), %	29,3 (20,5–40,0)	44,4 (34,5–54,0)	<0,001
Доля покрытых антителами сперматозоидов, % Percentage of antibody-bound sperm, %	1,0 (0,0–4,0)	2,0 (0,0–5,0)	0,23
Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов, % Sperm DNA fragmentation index, %	14,7 (8,8–21,0)	10,1 (5,5–12,1)	0,001

Коэффициент корреляции вычисляли при помощи непараметрического теста Спирмена. Для выявления ассоциации патологического уровня ФДС с изучаемыми показателями гормонального статуса и сперматогенеза использовали метод логистической регрессии в модуле нелинейного оценивания. С этой целью пациентам, имевшим уровень ФДС ≤ 15 %, присваивали ранг «0», >15 % – ранг «1».

Результаты

После курса «УльтраФертила Плюс» у больных улучшились основные параметры спермограммы (табл. 1). Концентрация сперматозоидов увеличилась с 43,5 до 62,0 млн/мл ($p < 0,001$), доля прогрессивно-подвижных форм (категорий А + В) – с 29,3 до 44,4 % ($p < 0,001$), доля сперматозоидов с нормальной морфологией (по данным тонкой морфометрии по Крюгеру) – с 3,0 до 4,0 % ($p < 0,001$). Прием «УльтраФертила Плюс» статистически значимо снижал уровень ФДС – с 14,7 до 10,1 % ($p = 0,001$), но эффективность наблюдалась при значении ФДС, не превышающем 22 %. Прием комплекса не оказывал статистически значимого влияния на динамику результатов MAR-теста.

При оценке гормонального статуса установлено статистически значимое положительное влияние комплекса «УльтраФертил Плюс» на уровень общей и свободной фракций тестостерона ($p < 0,001$, $p = 0,004$ соответственно), лютеинизирующего гормона ($p < 0,001$) и фолликулостимулирующего гормона ($p < 0,001$) в плазме крови

(табл. 2). Прием комплекса не оказывал статистически значимого влияния на уровень ингибина В и глобулина, связывающего половые гормоны, в плазме крови.

Проведенный корреляционный анализ выявил отрицательную корреляцию возраста пациентов с уровнем тестостерона (общего и свободного) и пролактина и положительную корреляцию – с уровнем фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона до начала исследования (табл. 3). Давность заболевания положительно коррелировала с уровнем тестостерона, как общего ($r = 0,53$; $p = 0,19$), так и свободного ($r = 0,90$; $p < 0,001$).

До начала приема «УльтраФертила Плюс» не было выявлено статистически значимой корреляции давности заболевания и параметров спермограммы. Возраст больных статистически значимо коррелировал с концентрацией сперматозоидов ($r = 0,44$; $p = 0,008$). Прием биоактивного комплекса «УльтраФертил Плюс» не повлиял на изменение исходных корреляционных зависимостей.

Обсуждение

В ходе исследования были получены данные о способности «УльтраФертила Плюс» улучшать основные показатели спермограммы у мужчин с идиопатической формой infertility – повышать концентрацию сперматозоидов, улучшать их морфологию и подвижность.

Исходя из полученных данных, можно заключить, что прием биоактивного комплекса «УльтраФертил Плюс» способствует снижению уровня патологической

Таблица 2. Гормональный статус пациентов с нарушениями репродуктивной функции, Me (Q_{25} – Q_{75})

Table 2. Hormonal status of patients with abnormal reproductive function, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показатель Parameter	До начала приема Before taking the complex	После окончания приема After the end of the course	Статистическая значимость различий Significance
Эстрадиол, пмоль/л Estradiol, pmole/l	172,0 (112,0–179,0)	132,1 (103,1–155,0)	0,002
Тестостерон общий, нмоль/л Total testosterone, nmole/l	12,0 (11,0–18,0)	15,2 (12,0–21,8)	<0,001
Тестостерон свободный, пг/мл Free testosterone, pg/ml	58,4 (21,4–68,0)	72,0 (50,2–89,2)	0,004
Пролактин, нг/мл Prolactin, ng/ml	160,0 (110,0–191,0)	172,0 (120,0–193,0)	0,014
Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л Follicle-stimulating hormone, IU/l	4,5 (3,0–10,8)	4,9 (4,1–11,7)	<0,001
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл Luteinizing hormone, mIU/l	3,8 (3,1–4,2)	4,4 (3,6–4,6)	<0,001
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л Sex hormone-binding globulin, nmole/l	30,9 (20,2–33,5)	30,8 (18,4–50,8)	0,83
Ингибин В, пг/мл Inhibin B, pg/ml	174,3 (170,2–181,1)	172,7 (171,5–184,3)	0,75

Таблица 3. Корреляция уровня гормонов с возрастом пациентов с нарушениями репродуктивной функции до начала приема «УльтраФертила Плюс»

Table 3. Correlation between hormone levels and age in patients with abnormal reproductive function before a course of UltraFertile Plus

Гормон Hormone	Коэффициент корреляции r Correlation coefficient r	Статистическая значимость различий Significance
Тестостерон общий Total testosterone	–0,47	0,042
Тестостерон свободный Free testosterone	–0,67	0,024
Пролактин Prolactin	–0,53	0,028
Фолликулостимулирующий Follicle-stimulating	0,55	0,022
Лютеинизирующий Luteinizing	0,58	0,014

ФДС при ее исходном уровне <22 %, а также улучшает гормональный статус пациентов.

Заключение

Прием биоактивного комплекса «УльтраФертил Плюс» способствует снижению степени ФДС, увели-

чению количества сперматозоидов, их нормальных форм и повышению их подвижности. Отмечено статистически значимое положительное влияние биоактивного комплекса «УльтраФертил Плюс» на уровень общего и свободного тестостерона в плазме крови у пациентов с бесплодием.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Божедомов В.А. Мужской фактор бездетного брака – пути решения проблемы. Урология 2016;(1, прил. 1):28–34. [Bozhedomov V.A. The male factor in childless marriage – problem solving strategies. Urologiya = Urology 2016;(1 Suppl 1):28–34. (In Russ.)].
2. Sharlip I.D., Jarow J.P., Belker A.M. et al. Best practice policies for male infertility. Fertil Steril 2002;77(5):873–82.
3. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. 91 p.



4. Kashir J., Jones C., Lee H.C. et al. Loss of activity mutations in phospholipase C zeta (PLC ζ) abolishes calcium oscillatory ability of human recombinant protein in mouse oocytes. *Hum Reprod* 2011;26(12):3372–87. DOI: 10.1093/humrep/der336.
5. Брагина Е.Е., Замятина В.А., Гаврилов Ю.А. и др. Упаковка хроматина и фрагментация ДНК: два типа нарушений наследственного материала сперматозоидов. *Медицинская генетика* 2009;8(10):29–35. [Bragina E.E., Zamjatnina V.A., Gavrilov Ju.A. et al. Chromatin packing and DNA fragmentation: two types of infringements of a sperm hereditary material. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics* 2009;8(10):29–35. (In Russ.)].
6. Wong W.Y., Thomas C.M., Merkus J.M. et al. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril* 2000;73(3):435–42. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00551-8.
7. Brody S.A. Мужское бесплодие и окислительный стресс: роль диеты, образа жизни и пищевых добавок. *Андрология и генитальная хирургия* 2014;15(3):33–41. [Brody S.A. Male factor infertility and oxidative stress: role of diet, lifestyle and nutritional supplements. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2014;15(3):33–41. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-3-33-41.
8. Kumar R., Gautam G., Gupta M.P. Drug therapy for idiopathic male infertility: rationale versus evidence. *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1307–12. DOI: 10.1016/j.juro.2006.06.006.
9. Showell M.G., Brown J., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1): CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub2.
10. Трухан Д.И., Макушин Д.Г. Роль и место антиоксидантов в комплексной терапии мужского бесплодия. *Consilium Medicum* 2015;17(7):37–43. [Trukhan D.I., Makushin D.G. Role and position of antioxidants in complex therapy of male infertility. *Consilium Medicum* 2015;17(7):37–43. (In Russ.)].
11. Кореньков Д.Г., Павлов А.Л., Казимзаде Э.Д. Влияние препарата БЕСТФертил на репродуктивную функцию у мужчин с идиопатическим бесплодием. *Андрология и генитальная хирургия* 2018;19(4):54–9. [Korenkov D.G., Pavlov A.L., Kazimzade E.D. The influence of BESTFertil towards male reproductive function in idiopathic fertility. *Andrology and Genital Surgery* 2018;19(4):54–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-4-54-59.
12. Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Селиванова С.А. Антиоксидантная терапия бесплодного брака. *Урология* 2015;(3):71–4. [Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Selivanova S.A. Antioxidant therapy for infertile couples. *Urologiya = Urology* 2015;(3):71–4. (In Russ.)].
13. Павлов В.Н., Галимова Э.Ф., Катаев В.А. и др. Сравнительный анализ антиоксидантных эффектов коэнзима Q и L-карнитина у мужчин с идиопатической патоспермией. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(6):161–3. [Pavlov V.N., Galimova E.F., Kataev V.A. et al. The comparative analysis of coenzyme Q and L-carnitine antioxidant-effects in men with idiopathic pathospermia. *Meditsinsky vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal* 2013;8(6):161–3. (In Russ.)].
14. Виноградов И.В., Блохин А.В., Афанасьева Л.М. и др. Опыт применения L-карнитина в лечении секреторного бесплодия у мужчин (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия* 2009;10(2):19–22. [Vinogradov I.V., Blokhin A.V., Afanaseva L.M. Usage of L-carnitine in the treatment of the male infertility (a review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2009;10(2):19–22. (In Russ.)].
15. Ebisch I.M., Thomas C.M., Peters W.H. et al. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007;13(2):163–74. DOI: 10.1093/humupd/dml054.
16. Momeni H.R., Eskandari N. Effect of vitamin E on sperm parameters and DNA integrity in sodium arsenite-treated rats. *Iran J Reproductive Med* 2012;10(3):249–56.
17. Safarinejad M.R. The effect of coenzyme Q₁₀ supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: an open-label prospective study. *Int Urol Nephrol* 2012;44(3):689–700. DOI: 10.1007/s11255-011-0081-0.

Вклад авторов

С.Х. Аль-Шукри: разработка дизайна исследования;

С.Ю. Боровец: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

М.А. Рыбалов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

S.Kh. Al-Shukri: developing the research design;

S.Yu. Borovets: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

M.A. Rybalov: reviewing of publications on the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.Х. Аль-Шукри/S.Kh. Al-Shukri: <http://orcid.org/0000-0002-4857-0542>

С.Ю. Боровец/S.Yu. Borovets: <http://orcid.org/0000-0003-2162-6291>

М.А. Рыбалов/M.A. Rybalov: <http://orcid.org/0000-0001-8951-5315>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «Пенткрофт Фарма».

Financing. The article was published with the financial support of Pentcroft Pharma.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 20.02.2020. Принята к публикации: 07.03.2020.

Article submitted: 20.02.2020. Accepted for publication: 07.03.2020.