

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2025-18-3-108-120>

# Синергизм компонентов в антиоксидантных комплексах для профилактики и лечения мужского бесплодия

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**O.V. Филиппова<sup>1</sup>, M.V. Леонова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет); Москва, Россия

<sup>2</sup> Межрегиональная общественная организация Ассоциация клинических фармакологов (Московское отделение); Москва, Россия

**Контакт:** Филиппова Ольга Всеволодовна, ffiona@mail.ru

## Аннотация:

**Введение.** В настоящее время отмечено увеличение числа людей, страдающих от бесплодия, при этом, у 20-50% бездетных пар обнаруживаются проблемы, связанные с нарушениями репродукции у мужчины. В России за период 2000-2018 гг. отмечено увеличение числа мужчин с бесплодием в 2,1 раза. Мужская fertильность во многом определяется процессом сперматогенеза. Важность окислительного стресса в этиологии нарушения функции сперматозоидов в настоящее время общепризнана и не подвергается сомнению.

**Целью** работы явилось изучение роли оксидативного стресса в мужском бесплодии и возможности применения экзогенных антиоксидантов для улучшения качества спермы.

**Материалы и методы.** Проведен поиск публикаций в международной базе данных MEDLINE на платформе PubMed, в научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru и CYBERLENINKA.ru по сл. ключевым словам: мужское бесплодие, сперма, антиоксиданты, токоферол, L-карнитин, L-аргинин, цинк, селен, фолиевая кислота, Вифертил актив (*male infertility, semen, antioxidants, tocopherol, L-carnitine, L-arginine, zinc, selenium, folic acid, Wifertyl active*). Всего найдено больше 1000 работ, отобрано 68 статей, опубликованных в последние 10-15 лет.

**Результаты.** Дисбаланс образования активных форм кислорода и состояние антиоксидантной защиты организма у мужчин может приводить к нарушениям сперматогенеза, что играет решающую роль в развитии мужского бесплодия. Более того, оксидативный стресс может оказывать серьезное влияние на здоровье и благополучие будущих поколений. Используя экзогенные антиоксиданты, можно достичь контроля образования свободных радикалов, а комбинированное применение соединений с различными механизмами позволяет воздействовать на разные уровни антиоксидантной защиты и повышает эффективность терапии. Комплексное применение антиоксидантов позволяет снизить дозу каждого из них, что повышает безопасность лечения. Разрабатывая комбинированные препараты для улучшения мужской репродуктивной функции необходимо учитывать не только влияние на сперматогенез отдельных компонентов, но и их взаимодействие между собой, поскольку при использовании нескольких антиоксидантов одновременно появляется риск нежелательных взаимодействий.

Биокомплекс Вифертил Актив является усовершенствованной версией комплекса Вифертил, в состав которого входят N-ацетил-L-карнитин, L-аргинин, коэнзим Q10, селен, цинк, витамины Е, С, В9, Д3, В6 и В12. Эффективность Вифертила в лечении мужского бесплодия была доказана в клинике. Новая комбинация содержит большее количество N-ацетил-L-карнитина и L-аргинина, а также коэнзима Q10. Дозы витаминов были также скорректированы.

**Заключение.** Биокомплекс Вифертил Актив – пример рационального сочетания различных антиоксидантов. Соединения, входящие в его состав, ограничивают повреждающее действие активных форм кислорода путем усиления разных звеньев антиоксидантной системы. При этом компоненты повышают эффективность друг друга.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие; сперма; антиоксиданты; токоферол; L-карнитин; L-аргинин; цинк; селен; фолиевая кислота; Вифертил актив.

**Для цитирования:** Филиппова О.В., Леонова М.В. Синергизм компонентов в антиоксидантных комплексах для профилактики и лечения мужского бесплодия. Экспериментальная и клиническая урология 2025;18(3):108-120; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2025-18-3-108-120>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2025-18-3-108-120>

# Synergism of antioxidant complexes components for prevention and treatment of male infertility

LITERATURE REVIEW

**O.V. Filippova<sup>1</sup>, M.V. Leonova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Interregional public organization Association of Clinical Pharmacologists (Moscow branch), Moscow, Russia

**Contacts:** Olga V. Filippova, ffiona@mail.ru

**Summary:**

**Introduction.** Currently, there has been an increase in the number of people suffering from infertility, while 20-50% of childless couples have problems associated with reproductive disorders in men. In Russia for the period 2000-2018, there was an increase in the number of men with infertility by 2.1 times. Male fertility is largely determined by the process of spermatogenesis. The importance of oxidative stress in the etiology of sperm dysfunction is now generally accepted and unquestioned.

**The aim** of the work was to study the role of oxidative stress in male infertility and the possibility of using exogenous antioxidants to improve sperm quality.

**Materials and methods.** Publications were searched in the MEDLINE international database on the PubMed platform, in the scientific electronic libraries eLIBRARY.ru and CYBERLENINKA.ru by keywords: male infertility, semen, antioxidants, tocopherol, L-carnitine, L-arginine, zinc, selenium, folic acid, Wifertyl asset (male infertility, semen, antioxidants, tocopherol, L-carnitine, L-arginine, zinc, selenium, folic acid, Wifertyl active). In total, more than 1000 works were found, 68 articles published in the last 10-15 years were selected.

**Results.** Imbalance in the formation of reactive oxygen species and the state of antioxidant protection of the body in men can lead to disorders of spermatogenesis, which plays a decisive role in the development of male infertility. Moreover, oxidative stress can have a major impact on the health and well-being of future generations. Using exogenous antioxidants, control of the formation of free radicals can be achieved, and the combined use of compounds with different mechanisms allows acting on different levels of antioxidant protection and increases the effectiveness of therapy. Complex use of antioxidants allows to reduce the dose of each of them, which increases the safety of treatment. When developing combination drugs to improve male reproductive function, it is necessary to take into account not only the effect on spermatogenesis of individual components, but also their interaction with each other, since when using several antioxidants at the same time, there is a risk of undesirable interactions.

Biocomplex Wifertyl Active is an improved version of the Wifertyl complex, which includes N-acetyl-L-carnitine, L-arginine, coenzyme Q, selenium, zinc, vitamins E, C, V9, D3, V6 and V12. The effectiveness of Wifertyl in the treatment of male infertility has been proven in the clinic. The new combination contains more N-acetyl-L-carnitine and L-arginine, as well as coenzyme Q10. Vitamin doses were also adjusted.

**Conclusion.** Biocomplex Wifertyl Active is an example of a rational combination of various antioxidants. The compounds included in its composition limit the damaging effect of reactive oxygen species (ROS) by enhancing various links of the antioxidant system. At the same time, the components increase the efficiency of each other.

**Key words:** male infertility; sperm; antioxidants; tocopherol; L-carnitine; L-arginine; zinc; selenium; folic acid; Vifertyl active.

**For citation:** Filippova O.V., Leonova M.V. Synergism of antioxidant complexes components for prevention and treatment of male infertility. Experimental and Clinical Urology 2025;18(3):108-120; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2025-18-3-108-120>

## ВВЕДЕНИЕ

В промышленно развитых странах сокращение числа людей, страдающих от бесплодия, стало одним из главных приоритетов для организаций здравоохранения. У 20-50% невольно бездетных пар обнаруживаются проблемы, связанные с нарушениями репродукции у мужчины [1-10]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, 17,5% людей сталкиваются с проблемой бесплодия в течение жизни, при этом мужское бесплодие выявляется в 8,2-21,8% случаев [3]. В России за период 2000-2018 гг. отмечено увеличение количества мужчин с бесплодием в 2,1 раза [4].

Мужская fertильность во многом определяется процессом сперматогенеза.

Для аэробного метаболизма сперматогенных клеток необходим кислород, но эта молекула может оказывать вредное воздействие на клетки посредством производства активных форм кислорода (АФК) [7-12]. В небольших количествах АФК в мужской репродуктивной системе необходимы, они поддерживают способность сперматозоидов передвигаться и оплодотворять ооциты. АФК, наряду с несколькими другими факторами в сперматозоидах, увеличивает внутриклеточный цАМФ, который затем активирует протеинкиназу А. Эти изменения, в свою очередь, увеличивают

fosфорилирование тирозина, что является основной движущей силой для сперматозоида [7-9, 11].

При превышении нормального уровня АФК возможно снижение репродуктивной функции. Важность окислительного стресса в этиологии нарушения функции сперматозоидов в настоящее время общепризнана и не подвергается сомнению [3-12]. По оценкам W. Ligny и соавт. от 25% до 87% мужского бесплодия считается следствием окислительного стресса [9]. Существует концепция «мужского бесплодия из-за оксидативного стресса» (male oxidative stress infertility, MOSI), в которой указывается, что повышенный уровень АФК в сперме наблюдается у 37,2 млн бесплодных мужчин [12].

Многопрофильная команда клиницистов и репродуктологов из Глобального форума андрологов (GAF) отметила пользу применения антиоксидантов в лечении мужского бесплодия [13].

Целью работы явилось изучение роли оксидативного стресса в мужском бесплодии и возможности применения экзогенных антиоксидантов для улучшения качества спермы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск публикаций в международной базе данных MEDLINE на платформе PubMed, в

научной электронной библиотеке eLibrary.ru и CYBERLENINKA.ru по сл. ключевым словам: мужское бесплодие, сперма, антиоксиданты, токоферол, L-карнитин, L-аргинин, цинк, селен, фолиевая кислота, Вифертил актив (male infertility, semen, antioxidants, tocopherol, L-carnitine, L-arginine, zinc, selenium, folic acid, Wifertyl active). Всего найдено больше 1000 работ, отобрано 68 статей, опубликованных в последние 10-15 лет.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Роль окислительного стресса в мужском бесплодии

Причинами окислительного стресса может быть усиленная генерация АФК и/или дефицит уровней антиоксидантной защиты [7]. Основными местами генерации АФК в сперматозоидах являются митохондрии и плазматическая мембрана. Митохондрии генерируют АФК как нормальный побочный продукт аэробного метаболизма из-за утечки электронов из митохондриальной цепи переноса электронов, которые затем захватываются универсальным акцептором электронов, кислородом, для образования супeroxидиона. Митохондриальные АФК также вырабатываются как часть внутреннего апоптотического каскада, который активируется всякий раз, когда нарушается фосфоинозитидный сигнальный путь [7, 14]. Другим потенциальным источником образования АФК в сперматозоидах человека являются NAD (P)H-оксидазы, напоминающие фермент, ответственный за окислительный взрыв в фагоцитарных лейкоцитах. Более активно производство АФК проходит в морфологически аномальных сперматозоидах [7, 8, 15].

Возможный источник АФК – лейкоциты, которые попадают в сперму в момент эякуляции. Основными видами лейкоцитов в этом контексте являются нейтрофилы, которые поступают в семенной компартмент в активированном состоянии, генерирующим свободные радикалы. Считается, что наличие этих клеток отражает основную инфекцию репродуктивных путей, хотя могут быть задействованы и другие факторы, такие как травма, хирургическое вмешательство и аутоиммунитет [7, 8, 16, 17]. Кроме того, лейкоциты, включая нейтрофилы и макрофаги, продуцируют широкий спектр активных молекул, включая бескислородные радикалы и активные азотсодержащие формы. Было показано, что активированные лейкоциты в ответ на различные индукторы, такие как инфекция и воспаление, могут продуцировать до 100 раз более высокие уровни АФК по сравнению с неактивированными лейкоцитами [7, 14]. Лейкоцитоспермия может быть также результатом воздействия факторов неинфекционной природы, например, длительного сексуального воздержания или

«компрессионной» патологии органов мошонки (варикоцеле, гидроцеле, пахово-мошоночные грыжи) [8, 14, 17, 18].

Активация образования АФК и снижение fertильности при воспалении связано не только с лейкоцитами. Провоспалительные цитокины, такие как TNF- $\alpha$  и IL-6, способствуют окислительному повреждению и препятствуют сперматогенезу [19].

Хотя существует длинный список внутренних и внешних факторов, которые могут вызывать повышенное образование АФК, основными общепринятыми причинами являются модифицируемые факторы: потребление алкоголя, кофеина, курение сигарет, ожирение, гипергликемия, интенсивные физические упражнения, стресс, перегревание (в том числе локальное), электромагнитные волны [1, 8, 12, 16, 20, 21]. Использование мобильных телефонов, источника низкоуровневых радиочастотных электромагнитных полей, также может быть связано с понижением качеством спермы [1, 7, 21]. Предполагается, что портативные компьютеры также оказывают тепловое и нетермическое влияние на мужскую fertильность, но данные в литературе разноречивы [1].

Известно, что старение мужчин приводит к потере антиоксидантной активности и повышению уровня АФК, что сопровождается увеличением фрагментации ДНК [1, 15, 21].

Возраст потенциального отца является немаловажным фактором риска нарушений сперматогенеза. В настоящее время увеличение ожидаемой продолжительности жизни, различные социально-экономические факторы и общее изменение роли женщин в обществе привели к тому, что пары вступают в брак и начинают попытки зачать детей в более позднем возрасте [1]. Установлено, что после поправки на возраст женщин вероятность зачатия в течение 12-месячного периода была на 30% ниже у мужчин старше 40 лет по сравнению с мужчинами моложе 30 лет [9]. Возраст отца старше 50 лет снижает успешность вспомогательных репродуктивных технологий.

### Влияние АФК на качество спермы

Когда перепроизводство АФК остается неконтролируемым, перекисное окисление начинает разрушать мембранны сперматозоидов, развивается фрагментация ДНК и провоцируются окислительные модификации ДНК и белков, генетические и хромосомные аномалии. Сообщается о значительной положительной корреляции между уровнями АФК и процентом сперматозоидов со многими видами аномалий, такими как аномалии акросомы, аномалии средней части, цитоплазматические капли и дефекты хвоста [12, 16, 21].

Окислительное повреждение ДНК сопровождается образованием 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8OHdG), который обладает высокой мутагенностью [7, 8]. Если сперматозоид, несущий высокий уровень окислительного повреждения ДНК, оплодотворяет яйцеклетку, то в течение нескольких часов между оплодотворением и началом S-фазы первого митотического клеточного деления яйцеклетка пытается восстановить повреждение ДНК, вызванное оплодотворяющим сперматозоидом. Если яйцеклетка допустит ошибку на этом этапе, она может зафиксировать окислительное повреждение ДНК отца как мутацию в эмбрионе. Такие мутации могут вызывать бесплодие у потомства в результате, например, точечных мутаций в генах, которые имеют решающее значение для репродуктивного процесса, или делеций Y-хромосомы. Кроме того, окислительное повреждение ДНК может произойти в области хромосомы 15, которая не часто влияет на fertильность, но влияет на здоровье и благополучие потомства, вызывая патологии, включая нарушения ЦНС, раковые заболевания [7].

Также развивается митохондриальная дисфункция, что приводит к снижению выработки АТФ [6, 14]. Митохондриальная дисфункция не только приводит к снижению подвижности сперматозоидов, но и может усиливать апоптотическую сигнализацию и запограммированную гибель сперматозоидов, снижая их жизнеспособность и способность оплодотворять яйцеклетку. Повреждение митохондрий также может привести к фрагментации ДНК, что связано с более низкими показателями оплодотворения и беременности, а также повышенным риском выкидыша [11, 22].

В результате воздействия АФК на сперматогенез снижается способность сперматозоидов подвергаться акросомной реакции, нарушаются способность к слиянию с желточной мембраной яйцеклетки [8].

#### **Роль эндогенных антиоксидантов в поддержании мужской репродуктивной функции**

В норме существует баланс между производством АФК и антиоксидантной активностью в организме, в т.ч. в мужской репродуктивной системе. Увеличение скорости производства АФК может привести к развитию окислительного стресса, который представляет собой дисбаланс между уровнем АФК и антиоксидантной способностью организма [7-11]. Хотя в целом считается, что плохое качество спермы обычно связано с низким уровнем антиоксидантной защиты в сперме, в таких обстоятельствах всегда трудно отличить причину от следствия – вызвало ли отсутствие антиоксидантной защиты состояние окислительного стресса или чрезмерное образование АФК сперматозоидами и/или лейкоцитами привело к истощению антиоксидантов из спермы [8].

Плазма спермы содержит эндогенные антиоксиданты для защиты сперматозоидов от окислительного повреждения, которые делятся на ферментативные и неферментные [12]. К ферментам антиоксидантной защиты относят супероксиддисмутазу (SOD), каталазу (CAT), глутатионпероксидазу и глутатионредуктазу (GPx и GR), которые катализически удаляют активные формы кислорода из биологических систем [2, 22, 23]. Общая антиоксидантная активность спермы дополняется многочисленными неферментными антиоксидантами в сперме, такими как витамин С, витамин Е, бета-каротины, каротиноиды, флавоноиды, а также белки альбумин, ферритин и миоглобин, которые действуют как антиоксиданты путем инактивации проокисляющих ионов переходных металлов [8-19]. Семенная плазма играет основную антиоксидантную роль, защищая сперматозоиды от АФК, продуцируемых незрелыми и атипичными сперматозоидами и лейкоцитами. Однако сами сперматозоиды обладают очень небольшим количеством цитоплазмы и, как следствие, имеют минимальные количества антиоксидантных ферментов. Кроме того, антиоксидантные ферменты в сперматозоидах не могут предотвратить перекисное окисление хвоста и акросомы. В результате этого сперматозоиды сильно зависят от внеклеточных антиоксидантов. Наличие неферментных антиоксидантов является необходимым для защиты сперматозоидов от окислительного стресса [7, 24, 26-27].

#### **Возможности применения экзогенных антиоксидантов**

Принято считать, что антиоксидантная терапия может улучшить качество спермы и мужскую fertильность [1, 8-13, 15, 18, 28]. Метаанализ Кокрейна (2022), включавший 90 исследований с общей популяцией 10 303 субфертильных мужчин в возрасте от 18 до 65 лет, показал, что назначение антиоксидантов может способствовать наступлению беременности партнерши: если базовая вероятность клинической беременности после плацебо или отсутствия лечения предполагается равной 15%, то вероятность после использования антиоксидантов увеличится до 20-30%. Вместе с тем, авторы сделали вывод, что в целом текущие данные неубедительны вследствие серьезного риска систематической ошибки из-за плохой отчетности о методах рандомизации, отсутствия отчетов о клинических исходах, неточностей из-за часто низкой частоты событий и небольшого общего размера выборки. В выводах этого обзора все же отмечено, что для мужчин с недостаточной fertильностью использование антиоксидантов может быть эффективным для увеличения шансов пары на клиническую беременность по сравнению с плацебо или отсутствием лечения [9].

Кроме того, имеются данные о положительном влиянии антиоксидантов на эректильную функцию [29].

Антиоксиданты широко доступны и недороги по сравнению с другими методами лечения бесплодия, достаточно безопасны, имеют ограниченный перечень противопоказаний, что позволяет широко рекомендовать их мужчинам, имеющим проблемы с зачатием. Есть мнение, что бесплодным мужчинам с оксидативным стрессом следует рекомендовать принимать антиоксиданты в течение как минимум трех месяцев после устранения других известных причин повышенного образования АФК [9-12].

Анализ литературы показывает, что различные антиоксиданты по-разному влияют на аспекты параметров спермы. Рассмотрим некоторые наиболее хорошо изученные антиоксиданты.

**Витамин Е** был впервые открыт Г.М. Эвансом и К.С. Бишоп в 1922 году и первоначально назван «фактором anti-sterility» на основании его роли в размножении крыс [30]. Считается, что витамин Е играет значительную роль в регуляции окислительно-восстановительного взаимодействия в организме. Семейство витаминов Е содержит восемь изомеров, а именно четыре токоферола ( $\alpha$  -,  $\beta$ -,  $\gamma$  - и  $\delta$ -tocopherol) и четыре токотриенола ( $\alpha$  -,  $\beta$ -,  $\gamma$  - и  $\delta$ -tocotrienol). Общепризнано, что сила антиоксидантной активности убывает в следующем порядке:  $\alpha > \beta > \gamma > \delta$  среди изомеров витамина Е [30]. Известно, что прием витамина Е уменьшает АФК-индуцированное повреждение. Этот антиоксидант выполняет множество функций в мужской fertильности, таких как участие в биосинтезе тестостерона и модуляция активности теломеразы [30-33]. Механизм антиоксидантного действия витамина Е, его фармакокинетика были подробно рассмотрены в обзоре [33]. Токоферол защищает от повреждения ДНК в сперматозоидах нормозооспермических и астенозооспермических мужчин, восстанавливает жизнеспособность сперматозоидов после неблагоприятных воздействий [33, 34]. Витамин Е способствует увеличению общей подвижности сперматозоидов по сравнению с отсутствием лечения [34]. Лечение витамином Е в течение 6 месяцев может снизить перекисное окисление липидов сперматозоидов и может увеличить частоту беременности в астенозооспермических случаях [9]. С другой стороны, показатели оплодотворения улучшились после 1 месяца приема добавок витамина Е, но не продолжали улучшаться после более чем 1-месячного вмешательства [32].

**Селен** – компонент антиоксиданта-фермента глутатионпероксидазы а также ферментов сelenопротеинов mGPx4 и snGPx4 [35]. В составе клеточных ферментов селен обеспечивает уничтожение АФК в клетках, защищает сосуды от активного окисления азотсодержащими радикалами [35]. Также селен оптимизирует метаболизм щитовидной железы, важный для производства сперматозоидов, и

оказывает положительное влияние на аутоиммунные процессы [36-38]. Показано влияние селена на выработку и секрецию тестостерона [11]. В условиях дефицита селена гормональная стимуляция, например, лютеинизирующим гормоном-рилизинг-гормоном (ЛГРГ) или хорионическим гонадотропином (ХГЧ), приводила лишь к незначительному повышению уровня тестостерона в сыворотке крови.

Потребление селена увеличивает подвижность сперматозоидов, их количество и улучшает их морфологию [35-38]. Диетическая добавка с селеном показала улучшение подвижности сперматозоидов и качества спермы, что привело к увеличению fertильности [36]. Селен увеличивал общую подвижность сперматозоидов по сравнению с плацебо. Мета-анализ показал значительное улучшение параметров спермы под действием селена (200 мкг/день и 100 мкг/день), в том числе при использовании селена в составе комбинированных препаратов [39]. Избыток селена (превышающий безопасный верхний порог в 400 мкг в день) ухудшает качество спермы, вызывая деградацию спермы даже у здоровых мужчин [11, 36-39].

**Цинк** является важным элементом с широким спектром биологических функций, участвуя в работе более 200 ферментов [40]. Он необходим для нормальной работы мужской репродуктивной системы и сперматозоидов [36, 41, 42]. Снижение уровня цинка влияет на выработку гонадотропных гормонов гипофиза и тестостерона [36]. При дефиците цинка могут наблюдаться общие аномалии, включая гипогонадизм, повреждение лейдигоевых клеток, дефицит производства половых гормонов и нарушение сперматогенеза, а также истощение антиоксидантов, гибель сперматозоидов и мужское бесплодие [41, 42]. Цинк участвует в качестве кофактора в транскрипции ДНК и синтезе белка [43]. Цинк повышает стабильность хроматина сперматозоидов [10]. Известно, что цинк обладает способностью активировать SOD и усиливать поглощение свободных радикалов антиоксидантной защитой клеток. Последствием дефицита цинка является окислительный стресс, вызванный АФК [36]. Присутствие цинка в сперме было впервые описано в 1921 году; с тех пор роли этого иона в репродукции посвящено множество работ. Было показано, что дефицит цинка коррелирует со снижением мужской fertильности, а присутствие цинка в рационе людей и домашних животных необходимо для достижения оптимального коэффициента fertильности [43]. Снижение уровня цинка в семенной плазме связано с качеством спермы. Ион цинка связан с ключевыми событиями в приобретении сперматозоидами способности к оплодотворению, включая подвижность, капацитацию и акросомальный экзоцитоз [43].

Добавление цинка в микромолярном диапазоне в среду для сперматозоидов *in vitro* способствует увеличению подвижности сперматозоидов и их способности к оплодотворению яйцеклетки [42]. Также описано благотворное влияние добавления цинка в эякулят человека перед криоконсервацией на жизнеспособность и подвижность сперматозоидов после размораживания [41].

Тем не менее, клинические исследования влияния пищевых добавок, содержащих цинк, не показали однозначного результата [9]. Возможно, проблема в отсутствии персонализированных критериев назначения ионов цинка и выбора дозы, а также в необходимости комплексного использования цинка и других антиоксидантов. Показано, что повышенные концентрации цинка в семенной жидкости могут негативно влиять на реакцию акросом у мужчин с нормальными параметрами спермы. Некоторые исследования показали, что более высокий уровень цинка в сперме может быть связан с астенозооспермией [11].

**L-карнитин** – эндогенный метаболит, который можно обнаружить у большинства млекопитающих. Карнитин можно рассматривать как условно незаменимое питательное вещество из-за его важности в физиологии человека [44]. Это четвертичный амин (3-гидрокси-4-N-триметиламинобутират), основной функцией которого в клетках млекопитающих является перенос длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю митохондриальную мембрану для  $\beta$ -окисления и выработки энергии АТФ. L-карнитин также действует как поглотитель свободных радикалов в различных тканях, а также поддерживает уровень свободного кофермента А (КоА) в митохондриях. Его уникальные свойства обеспечивают другие функции клеточного метаболизма, такие как буферизация избыточных ацильных остатков и удаление ксенобиотиков из клеток. Исследования показали, что L-карнитин играет важную роль в защите клеточных мембран, предотвращении накопления жирных кислот, модуляции кетогенеза и глюкогенеза и выведении токсичных метаболитов [45]. Сообщалось, что карнитин может улучшить резистентность к инсулину, и он полезен при сердечно-сосудистых заболеваниях и раке [44-46].

Многочисленные исследования показали увеличение количества и моторики сперматозоидов у астенозооспермических и олигоспермических пациентов после приема L-карнитина. Назначение L-карнитина приводит к увеличению выживаемости сперматозоидов, подвижности и целостности ДНК при неблагоприятных воздействиях. Кроме того, показано анти-апоптотическое действие L-карнитина, нормализация строения хроматина и снижение воспаления. В результате на фоне L-карнитина восстанавливается баланс между активными формами кислорода и антиоксидантной активностью в яичках и сперме, улучша-

ется гормональная активность, качество сперматозоидов и строение ДНК, целостность гематотестикулярного барьера, а также поддерживается архитектура яичка. В различных исследованиях было продемонстрировано положительное влияние производных L-карнитина на свойства сперматозоидов, в том числе при его использовании в составе различных комбинированных средств. Обширные доклинические и клинические исследования подтвердили положительную роль, которую лечение L-карнитином оказывает на мужскую fertильность [11, 46-49]. Применение L-карнитина связано с увеличением общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения [9]. В мета-анализе L-карнитин занял первое место по влиянию на подвижность и морфологию сперматозоидов среди всех антиоксидантов [15].

**Аргинин**, или **L-аргинин**, представляет собой аминокислоту, которая необходима для нормального сперматогенеза [9]. L-аргинин (Arg) служит не только строительным блоком белка, но и важным субстратом для синтеза оксида азота (NO), креатина, полиаминов, гомоаргинина и агматина у млекопитающих (включая человека). Он играет роль в воспалительной реакции и непосредственно защищает от окислительного повреждения, будучи поглотителем свободных радикалов [50, 51]. Известно, что L-аргинин улучшает антиоксидантную способность спермы, вызывает увеличение соотношения глутатиона и окисленного глутатиона, общую антиоксидантную способность, активность глутатионпероксидазы и каталазы в яичках. В результате L-аргинин значительно улучшает подвижность сперматозоидов, общее количество сперматозоидов и эффективное общее количество сперматозоидов, снижая при этом количество аномальных форм. Эффект L-аргинина на качество спермы и антиоксидантную способность имел линейную зависимость от дозы [9, 25, 50]. Дополнительная выгода от включения аргинина в схемы лечения и профилактики мужского бесплодия в том, что физиологические уровни NO стимулируют кровоток в тканях, в том числе в кавернозных телах полового члена, что повышает качество эрекции полового члена [52]. Хотя аргинин образуется *de novo* из глутамина/глутамата и пролина у человека, эти синтетические пути не обеспечивают достаточного количества аргинина, что обуславливает необходимость добавочного потребления этой аминокислоты с пищей или добавками.

**Убихинон или кофермент Q10** (CoQ10), природный антиоксидант, жирорастворимое соединение, участвует в качестве компонента митохондриальной цепи переноса электронов в кислородзависимых живых организмах. Поскольку сперматозоиды особенно богаты митохондриями и требуют соответствующего количества АТФ для удовлетворения своих энергетических потребностей, CoQ10 играет

важную роль в их физиологии. CoQ10 может подавлять окислительный стресс в яичке путем усиления антиоксидантной активности ферментов (CAT, SOD, GPx и GR). Это, в свою очередь, может поддерживать функцию клеток Лейдига и секрецию тестостерона. Уровни CoQ10 в семенной жидкости значительно коррелируют с количеством и подвижностью сперматозоидов, за исключением мужчин с варикоцеле [11, 53, 54]. Показано, что CoQ10 оказывает защитное действие на яички при воздействии на них магнитных полей, ишемии/реперфузии, арсенита натрия и ионов свинца. На фоне применения CoQ10 восстанавливался абсолютный и относительный вес яичек, нормализовались уровни тестостерона, ЛГ и ФСГ; признаки окислительного стресса уменьшались, о чем свидетельствовало снижение концентраций продуктов перекисного окисления липидов. CoQ10 использовался в нескольких исследованиях в качестве лечения бесплодных мужчин, у которых он увеличивал подвижность и количество сперматозоидов и улучшал их морфологию [53, 54]. В то же время имеется исследование, в котором при применении CoQ10 не происходило увеличения общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо [9].

**Фолиевая кислота (витамин B9)** играет центральную роль в синтезе нуклеиновых кислот и метаболизме аминокислот, а также обладает антиоксидантными свойствами, нейтрализуя активные формы кислорода, что делает ее привлекательным вариантом лечения мужского бесплодия. Фолиевая кислота оказывает положительное влияние на качество спермы, способствуя увеличению общего количества нормальных сперматозоидов у бесплодных мужчин, улучшая жизнеспособность сперматозоидов, что потенциально связано с уменьшением фрагментации ДНК сперматозоидов и уменьшением повреждения сперматозоидов [55, 56].

В то же время M. Raigani и соавт. обнаружили, что ни фолиевая кислота, ни цинк, принимаемые по отдельности или в сочетании, значительно не улучшали концентрацию, подвижность или морфологию сперматозоидов [57]. Всесторонний обзор M. Irani и соавт. показал обратное: комбинированные добавки фолиевой кислоты и цинка оказывали превосходный эффект по сравнению с плацебо в отношении улучшения концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов, а также повышения уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови. Таким образом, предполагается, что прием только фолиевой кислоты может быть не эффективным [58].

**Витамин D3 (VD3)** известен прежде всего своей центральной ролью в гомеостазе кальция, но также было обнаружено, что VD3, благодаря своему взаимодействию с рецепторами витамина D и поддержке активности его метаболизирующих ферментов, моду-

лирует репродуктивные функции мужчин, действуя как антиоксидант и противовоспалительное средство в репродуктивных органах для предотвращения окислительных повреждений, которые могут возникнуть в результате воздействия токсикантов окружающей среды, и повышенного использования кислорода митохондриями из-за высокого уровня ненасыщенных жирных кислот в яичках, предотвращая таким образом мужское бесплодие. Репродуктивная роль витамина D подчеркивается экспрессией рецептора витамина D (VDR) и ферментов, которые метаболизируют витамин D в яичках, мужском репродуктивном тракте и сперматозоидах человека. Уровни экспрессии VDR и CYP24A1 в сперматозоидах человека служат положительными прогностическими маркерами качества спермы, а VDR опосредует негеномное повышение концентрации внутриклеточного кальция, которое индуцирует подвижность сперматозоидов. Исследования подтверждают положительную связь между уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови и подвижностью сперматозоидов как у fertильных, так и у бесплодных мужчин [11, 59].

Было показано, что дефицит витамина D снижает показатели успешности процедур вспомогательных репродуктивных технологий [11].

**Витамин С (аскорбиновая кислота)** действует как антиоксидант, защищающий клетки от АФК. Он обладает выраженной способностью поглощать АФК и служит ценным донором электронов, снабжая электронами свободные радикалы, такие как супероксиды и гидроксильные радикалы, тем самым снижая их реакционную способность и потенциальный ущерб. Эта двойная природа, действующая одновременно как антиоксидант и прооксидант, зависит от его концентрации. В сперме аскорбиновая кислота играет ключевую роль в регуляции окислительного стресса. Витамин С также действует как кофактор ключевых ферментов, участвуя в метаболизме фолиевой кислоты, тирозина и триптофана, и взаимодействует с глутатионом для поддержания восстановленной формы токоферола. Примечательно, что концентрация аскорбиновой кислоты в 10 раз больше в семенной плазме, чем в сыворотке крови. Анализ семенной жидкости бесплодных мужчин с диагнозом астенооспермия выявил сниженный уровень витамина С и повышенный уровень АФК по сравнению с fertильными мужчинами [9, 11]. E. Greco и соавт. провели интервенционное исследование, направленное на изучение мужского бесплодия. Участники, отнесенные к группе вмешательства, получали по 1 г витаминов Е и С ежедневно в течение двух месяцев; анализ, проведенный после исследования, продемонстрировал существенное снижение повреждения ДНК. Однако семенные характеристики, такие как подвижность и концентрация, не претерпели значительных улучшений [60].

**Витамин В12** улучшает качество спермы за счет уменьшения фрагментации ДНК при одновременном увеличении количества и подвижности сперматозоидов [11]. В целом, имеются убедительные доказательства того, что витамин В12 в сочетании с другими антиоксидантами является многообещающим средством в решении проблем бесплодия.

Для лечения мужского бесплодия рассматриваются и другие антиоксиданты: астаксантин, ликопин, ресвератрол, кверцетин, N-ацетилцистеин (NAC), мелатонин, альфа-липоевая кислота (ALA),  $\omega$ 3-жирные кислоты и др. [2, 9, 11]. Значительное количество публикаций по данной теме подтверждает потенциальную пользу антиоксидантов в повышении мужской fertильности. Результаты опроса 1327 специалистов в области репродукции показали, что почти 86% андрологов регулярно назначают антиоксиданты на срок от 3 до 6 месяцев для повышения fertильности мужчин [53].

### Возможности комбинированного применения антиоксидантов

Остаются нерешенными некоторые вопросы применения антиоксидантов для профилактики и лечения мужского бесплодия. Добавки антиоксидантов, основанные на теории свободных радикалов, демонстрируют потенциальный риск нарушения окислительно-восстановительного баланса в живом организме и стимулирования старения. Известно, что высокие дозы антиоксидантов не обязательно могут быть полезными для спортсменов, вмешиваясь в адаптацию тренировок, снижая результативность. Так, применение витаминов С и Е защищало здоровье спортсменов, но потребление высоких разовых доз тех же антиоксидантов может ингибировать сигнальные пути, обычно запускаемые окислительным стрессом физических упражнений во время тренировок [61]. Пероральное потребление высоких концентраций  $\alpha$ -токоферола увеличивало вероятность смертности, кровотечения и рака предстательной железы [31]. В присутствии слишком большого количества антиоксидантов развивается антиоксидантный парадокс – явление, когда равновесие окислительно-восстановительной системы нарушается в пользу восстановленного состояния, вызывая восстановительный стресс. Имеются данные, что при переизбытке антиоксидантов наблюдается увеличение деконденсации ядерного хроматина сперматозоидов более 20% [62]. Очевидно, что не следует применять антиоксиданты в высоких дозах, чтобы избежать дисрегуляторного влияния на АФК и при мужском бесплодии.

Одним из возможных путей снижения доз антиоксидантов является их комплексное применение. С одной стороны, используя соединения с различными механизмами, можно достичь контроля образования

свободных радикалов на разных уровнях. Антиоксиданты, оказывая взаимное влияние друг на друга, в процессе метаболизма образуют различные метаболиты, что может приводить к синергизму. Таким образом, действие одного антиоксиданта будет зависеть от правильного функционирования других членов антиоксидантной системы.

При использовании нескольких антиоксидантов одновременно появляется риск нежелательных взаимодействий. Известно, что различные водорастворимые и жирорастворимые антиоксидантные компоненты могут взаимодействовать друг с другом *in vivo*. Аскорбиновая кислота, водорастворимый антиоксидант, взаимодействует с токоферолом, превращая  $\alpha$ -Тос в  $\alpha$ -ТосН [24]. M. Ristow и соавт. сообщили, что совместный прием аскорбиновой кислоты и токоферола ослабляет защитные реакции иммунитета [63].

С другой стороны, для поддержания нормального функционирования витамина Е необходим цинк и селен.  $\alpha$ -Токоферол, взаимодействуя со свободными радикалами, предотвращает распространение цепной реакции, при этом  $\alpha$ -токоферол переходит в окисленную форму и впоследствии может быть восстановлен другими антиоксидантами, что обуславливает целесообразность их комбинированного применения [30, 31].

Антиоксидантный эффект витамина Е может усиливать полезные эффекты L-карнитина. Показано, что комбинация L-карнитина (2 г в день) и витамина Е улучшает подвижность сперматозоидов у мужчин с астенозооспермией; эффект, который не наблюдался среди тех, кто принимал только витамин Е [62]. В сравнительном исследовании у субфертильных мужчин было выявлено преимущество комбинации восьми микронутриентов-антиоксидантов включая L-карнитин перед монотерапией L-карнитином на параметры спермы (увеличение количества сперматозоидов и общей прогрессивной подвижности) [64].

Комбинированное применение витаминов С и Е положительно влияло на проблемы фрагментации ДНК сперматозоидов, что привело к улучшению клинических результатов беременности и имплантации [11].

Несмотря на то, что цинк может защищать сперматогенез от некоторых вредных влияний, он может усиливать радиационное повреждение семенных канальцев и оказывать вредное влияние на эпидидимис. При совместном приеме цинк и селен могут ослабить вызванную радиацией токсичность по большинству оцениваемых параметров [1, 36]. Таким образом, назначение цинка мужчинам требует одновременного применения селена. Кроме того, цинк необходим для поддержания нормальной концентрации витамина Е и способствует абсорбции витамина А [40]. Доказано положительное влияние подвижность ■

сперматозоидов совместного применения цинка и витамина Е [11, 41].

Совместное применение фолиевой кислоты, селена и витамина Е улучшало концентрацию и подвижность сперматозоидов. Комбинация фолиевой кислоты+селен+витамин Е улучшает параметры спермы после варикоцелектомии [65].

Совместное применение цинка и фолиевой кислоты улучшило параметры спермы и улучшило результаты варикоцелектомии, только цинк улучшил частоту наступления беременности. Умеренное улучшение параметров спермы отмечено при использовании антиоксидантов цинка, фолиевой кислоты или того и другого вместе. Общее нормальное количество сперматозоидов увеличивается после комбинированного лечения сульфатом цинка и фолиевой кислотой как у субфертильных, так и фертильных мужчин. Субфертильные мужчины продемонстрировали значительное увеличение общего количества нормальных сперматозоидов на 74% и незначительное увеличение (на 4%) аномальных сперматозоидов [66].

В целом в ряде мета-анализов отмечено преимущество применения комбинаций микронутриентов и антиоксидантов для улучшения параметров спермы и мужской fertильности [9, 18, 39, 67].

Важно учитывать возможность лекарственных взаимодействий отдельных компонентов с другими веществами. Так, имеются единичные сообщения, что L-карнитин может усиливать гипопротромбинемические эффекты варфарина и других кумариновых антикоагулянтов, повышая МНО и/или риск кровотечения у пациентов (механизм взаимодействия не установлен) [69]. Прием L-карнитина может повысить уровень серотонина в мозге при совместном приеме с некоторыми лекарствами, влияющими на серотонин (антидепрессанты), что потенциально может вызвать побочные эффекты [70].

В открытых источниках есть указания на потенциальные лекарственные взаимодействия Коэнзим Q10, в частности отмечается что применение Коэнзима Q10 с кумариновыми антикоагулянтами (варфарин, дикумарол) может снизить их антитромботическое действие и повысить риск образования тромбов, хотя имеющиеся данные противоречивы [71].

Также есть указания на потенциальные лекарственные взаимодействия с L-аргинином. Так, значимым взаимодействием является между L-аргинином и финереноном, так как L-аргинин может повысить уровень калия в крови с развитием нежелательных побочных эффектов. Возможны потенциальные взаимодействия L-аргинина с вазодилататорами (нитраты, амлодипин, варденафил), поскольку L-аргинин является предшественником оксида азота и может привести к усилиению гипотензивного эффекта, что требует соблюдать осторожность [72].

## Вифертил как рациональная комбинация антиоксидантов

Примером рационального сочетания различных антиоксидантов является биокомплекс Вифертил, в состав которого входят L-карнитин, L-аргинин, коэнзим Q, селен, цинк, витамины Е, С, В9, Д3, В6 и В12. Эти соединения, как уже было рассмотрено, ограничивают повреждающее действие АФК путем усиления разных звеньев антиоксидантной системы. При этом компоненты усиливают действие друг друга. Так, L-карнитин повышает эффективность процессов сопряжения окисления и фосфорилирования в сперматозоидах, улучшает энергетический обмен, выводит токсичные метаболиты, тем самым оказывая непрямое антиоксидантное действие. Селен как компонент антиоксиданта-фермента глутатионпероксидазы и ферментов селенопротеинов обеспечивает уничтожение АФК и нормализует подвижность сперматозоидов. Витамин Е защищает мембранны и ДНК клеток от окислительного повреждения. Цинк активирует супероксиддисмутазу, повышает стабильность хроматина сперматозоидов. Фолиевая кислота устраниет АФК и способствует сперматогенезу.

Применение Вифертила статистически значимо увеличивало объем эякулята, концентрацию сперматозоидов, их подвижность, одновременно увеличивая долю сперматозоидов с нормальной морфологией. Комплекс Вифертил показал эффективность в лечении идиопатического бесплодия у пациентов с пато-спермией и субфертильностью [68].

В настоящее время на рынке представлен новый комплекс – Вифертил Актив, отличающийся от Вифертила обновленным составом. Компоненты, входящие в состав Вифертила Актив, остались те же, что обеспечивает сбалансированное воздействие на оксидантный статус организма, но изменились некоторые дозировки (табл. 1).

По сравнению с Вифертилом новая комбинация содержит большее количество N-ацетил-L-карнитина и L-аргинина, а также коэнзима Q10, соединений, имеющих наибольшую доказательную базу возможностей применения при мужском бесплодии. Концентрации этих компонентов положительно коррелируют с увеличением подвижности сперматозоидов. Дозы витаминов В9 и С были также несколько увеличены, а дозы витаминов В12 и Е – уменьшены. В результате дозировка В12 стала соответствовать суточной потребности. Снижение дозы токоферола уменьшает риски передозировки, поскольку, как уже отмечалось, высокие дозы витамины Е могут не только не давать никаких преимуществ в лечении бесплодия, но и создавать дополнительные риски.

Обновленный состав препарата Вифертила Актив может назначаться не только при дефиците ан-

Таблица 1. Состав Вифертила и Вифертила Актив

Table 1. Composition of Wifertil and Wifertil Active

Показатель Indicator	Уровни суточного потребления, мг Daily intake levels, mg	Состав Вифертил 1 табл., мг Composition of Virfertil 1 tablet, mg	% от адекватного/ рекомендуемого уровня потребления в сутки % of the adequate/ recommended daily intake	Состав Вифертил Актив (капсулы) 2025 г. 1 капс., мг Composition of Virfertil Active (capsules) 2025 1 capsule, mg	Изменения по сравнению с Вифертил 1 таблетка vs 1 капсула, мг Changes com- pared to Vifertil 1 tablet vs 1 capsule, mg	% от адекватного/ рекомендуемого уровня потребления в сутки % of the adequate/ recommended daily intake
N-ацетил-L- карнитина гидрохлорид N-acetyl-L-carnitine hydrochloride	300*	70	23,3	146	+76	49*
L-аргинин L-arginine	6100*	125	2,05	160	+35	3*
Коэнзим Q10 Coenzyme Q10	30*	5	16,6	15	+10	50
Витамин B9 (фолиевая кислота) Vitamin B9 (folic acid)	0,2**	0,3	150,0***	0,4	+0,1	200**, ***
Витамин Е (альфа- токоферола ацетат) Vitamin E (alpha-tocopherol acetate)	10**	67,5	675,0***	34	-33,5	340**, ***
Витамин С (аскорбиновая кислота) Vitamin C (ascorbic acid)	60**	60	66,6	62,0	+2,4	104**, ***
Цинка цитрат Zinc citrate	15**	1,5	10	10,0	+8,1	67**
Натрия селенит Sodium selenite	0,07**	0,054	77,14	0,065	+0,011	93**
Витамин B6 (пиридоксин) Vitamin B6 (pyridoxine)	2**	2,5	125,0***	2,5	0	125*, ***
Витамин D3 Vitamin D3	0,005**	0,0125	250,0***	0,0125	0	250**, ***
Витамин B12 Vitamin B12	0,001**	0,005	500,0***	0,001	-0,004	100**

Примечание:

\* Согласно «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» Таможенного союза ЕврАзЭС (ЕАЭС) (введены решением Комиссии Таможенного союза от 07.04.2011 № 622).

\*\* Согласно ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки», утвержденному Решением Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 года № 881.

\*\*\* – не превышают ВДУ – верхний допустимый уровень потребления, установленный согласно «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» Таможенного союза ЕврАзЭС (ЕАЭС) (введены решением Комиссии Таможенного союза от 07.04.2011 № 622)

Note:

\* According to the “Unified Sanitary-Epidemiological and Hygienic Requirements for Goods Subject to Sanitary-Epidemiological Supervision (Control)” of the Eurasian Economic Community (EAU) Customs Union (introduced by the decision of the Customs Union Commission dated 07.04.2011 No. 622).

\*\* According to TR CU 022/2011 “Food products in terms of their labeling”, approved by the Decision of the Customs Union Commission of December 9, 2011 No. 881

\*\*\* – do not exceed the UPL – the upper permissible consumption level established in accordance with the “Unified sanitary-epidemiological and hygienic requirements for goods subject to sanitary-epidemiological supervision (control)” of the Eurasian Economic Community (EAU) Customs Union (introduced by the decision of the Customs Union Commission dated 07.04.2011 № 622)

тиоксидантов, но и при нормальном антиоксидантном статусе (с профилактической целью). С учетом времени созревания сперматозоидов (72 дня) оптимально начинать курс Вифертила Актив за 3 месяца до предполагаемого зачатия, продолжать – до наступления беременности. Комплекс рекомендуется применять по 1 капсуле в день независимо от приема пищи, что удобно для пациентов и способствует повышению комплаенса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание комплексных добавок на основе микро-нутриентов и антиоксидантов является перспективным решением проблем, связанных с нарушением мужской fertильности. Использование нескольких соединений с различным механизмом действия позволяет усилить эффект и повысить безопасность терапии. Необходимо учитывать возможность нежелательных

взаимодействий антиоксидантов между собой. Примером рациональной комбинации антиоксидантов для улучшения параметров спермы является комплекс Вифертил Актив, который представляет собой сбалансированное сочетание активных веществ, повышающих качество спермы, воздействуя на различные звенья нарушений сперматогенеза, что особенно важно, учитывая полиэтиологичность данного состояния. Вифертил Актив является усовершенствованной версией комплекса Вифертил, эффективность которого в лечении

мужского бесплодия была доказана в клинике. Эффективность в сочетании с хорошей переносимостью Вифертил Актив позволяет рекомендовать его широкому кругу пациентов с патозооспермией и идиопатическим бесплодием, а также в комплексном лечении варикоцеле и других форм мужского бесплодия. Также Вифертил Актив может быть рекомендован пациентам с профилактической целью для поддержания половой функции, а также для восстановления после инфекционно-воспалительных заболеваний. ☽

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ilaqua A, Izzo G, Emerenziani GP, Baldari C, Aversa A. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on male fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;16(1):115. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0436-9>
- Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Гасанов Н.Г., Гамидов Р.С. Оксидативный стресс сперматозоидов: клиническое значение и коррекция. *Медицинский совет* 2021;(3):19–27. [Gamidov S.I., Shatylko T.V., Popova A.Yu., Gasanov N.G., Gamidov R.S. Sperm oxidative stress: clinical significance and management. *Meditinskij sovet = Medical Council* 2021;(3):19–27. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-19-27>
- Infertility prevalence estimates, 1990–2021. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BYNC-SA 3.0 IGO.
- Аполихин О.И. Бабенко А.Ю., Боголюбов С.В., Божедомов В.А., Виноградов И.В., Газимиев М.А. и др. Клинические рекомендации. Мужское бесплодие. Одобрены научно-практическим советом Минздрава России. 2025. 41 с. [Apolikhin O.I., Babenko A.Yu., Bogolyubov S.V., Bozhedomov V.A., Vinogradov I.V., Gazimiiev M.A., et al. Clinical guidelines. Male infertility. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation). 2025. 41 p. (In Russian)].
- Ефремов Е.А., Касатонова Е.В. Актуальные и перспективные методы лечения идиопатического мужского бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия* 2022;23(3):48–53. [Efremov E.A., Kasatonova E.V. Current and promising methods of idiopathic male infertility treatment. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and genital surgery* 2022;23(3):48–53. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2022-23-3-48-53>
- Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Кастрошкин Ю.В., Ефремов Е.А., Даренков С.П. Роль мужского фактора в невынашивании беременности. *Урология* 2021;4:152–7. [Korshunov M.N., Korshunova E.S., Kastroshkin Yu.V., Efremov E.A., Darenkov S.P. The role of the male factor in pregnancy loss. *Urologiya = Urologia* 2021;4:152–157 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.4.152-157>
- Aitken RJ, Baker MA. The role of genetics and oxidative stress in the etiology of male infertility – a unifying hypothesis? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:581838. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.581838>
- Aitken RJ, Drevet JR, Moazamian A, Gharagozloo P. Male infertility and oxidative stress: a focus on the underlying mechanisms. *Antioxidants (Basel)* 2022;11(2):306. <https://doi.org/10.3390/antiox11020306>
- Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Fleischer K, de Bruin JP, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;5(5):CD007411. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007411.pub5>
- Patki A, Shelatkar R, Singh M, Agarwal S, M V, Umbardand S, Reddy A, et al. Impact of antioxidants in improving semen parameters like count, motility and DNA fragmentation in sub-fertile males: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Transl Clin Pharmacol* 2023;31(1):28–39. <https://doi.org/10.12793/tcp.2023.31.e6>
- Kaltsas A. Oxidative stress and male infertility: the protective role of antioxidants. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(10):1769. <https://doi.org/10.3390/medicina59101769>
- Agarwal A, Parekh N. Male oxidative stress infertility (MOSI): proposed terminology and clinical Practice guidelines for management of idiopathic male infertility. *World J Mens Health* 2019;37:296–312. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190055>
- Çayan S, Farkouh A, Agarwal A, et al. Global Andrology Forum Clinical Guidelines on the relevance of sperm DNA fragmentation in reproductive medicine. *World J Mens Health* 2025;43:e21. <https://doi.org/10.5534/wjmh.250005>
- Koppers AJ, Mitchell LA, Wang P, et al. Phosphoinositide 3-kinase signalling pathway involvement in a truncated apoptotic cascade associated with motility loss and oxidative DNA damage in human spermatozoa. *Biochem J* 2011;436:687–98. <https://doi.org/10.1042/BJ20110114>
- Li KP, Yang XS, Wu T. The effect of antioxidants on sperm quality parameters and pregnancy rates for idiopathic male infertility: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:810242. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.810242>
- Sabeti P, Pourmasumi S, Rahiminia T, Akyash F, Talebi AR. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed* 2016;14(4):231–240.
- Evans E.P.P., Scholten J.T.M., Mzyk A, Reyes-San-Martin C, Llumbet AE, Hamoh T, et al. Male subfertility and oxidative stress. *Redox Biol* 2021; 46: 102071. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102071>
- Noh S, Go A, Kim DB, Park M, Jeon HW, Kim B. Role of antioxidant natural products in management of infertility: a review of their medicinal potential. *Antioxidants (Basel)* 2020;9(10):957. <https://doi.org/10.3390/antiox9100957>
- Potiris A, Moustakli E, Trismplioti E, Drakaki E, Mavrogianni D, Matsas A, et al. From inflammation to infertility: how oxidative stress and infections disrupt male reproductive health. *Metabolites* 2025;15(4):267. <https://doi.org/10.3390/metabo15040267>
- Künzle R, Mueller MD, Hänggi W, Birkhäuser MH, Drescher H, Bersinger NA. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril* 2003;79:287–291. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04664-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04664-2)
- Рогозин Д.С., Миронов В.Н., Сергиенко С.В., и др. Патофизиологические и генетические аспекты бесплодия у мужчин старшей возрастной группы. *Проблемы репродукции* 2020;26(3):76–84. [Rogozin DS, Mironov VN, Sergienko SV, Rogozina AA, Ploschanskaya OG. Pathophysiological and genetic aspects of infertility among men of older age. *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction* 2020;26(3):76–84. (In Russian)].
- Wang Y, Fu X, Li H. Mechanisms of oxidative stress-induced sperm dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2025;16:1520835. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1520835>
- Gautam R, Pardhiya S, Nirala JP, Sarsaiya P, Rajamani P. Effects of 4G mobile phone radiation exposure on reproductive, hepatic, renal, and hematological parameters of male Wistar rat. *Environ Sci Pollut Res Int* 2024;31(3):4384–4399. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-31367-x>
- Amorini AM, Listorti I, Bilotto G, Pallisco R, Saab MW, Mangione R, et al. Antioxidant-based therapies in male infertility: do we have sufficient evidence supporting their effectiveness? *Antioxidants (Basel)* 2021;10(2):220. <https://doi.org/10.3390/antiox10020220>

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

25. Walczak-Jedrzejowska R., Wolski J.K., Slowikowska-Hilczer J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent European J Urol* 2013;66(1):60–7.
26. Rato L, Alves MG, Socorro S, et al. Metabolic regulation is important for spermatogenesis. *Nature Rev Urol* 2012;9:330–8.
27. Bisht S, Dada R. Oxidative stress: Major executioner in disease pathology, role in sperm DNA damage and preventive strategies. *Front Biosci* 2017; 9:420–47. <https://doi.org/10.2741/s495>
28. Agarwal A, Cannarella R, Saleh R, Harraz AM, Kandil H, Salvio G, et al. Impact of antioxidant therapy on natural pregnancy outcomes and semen parameters in infertile men: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Mens Health* 2023;41(1):14–48. <https://doi.org/10.5534/wjmh.220067>
29. Su L, Yang ZT, Qu H, Luo CL, Yuan GX, Wu J, Jiao YZ. Effect of antioxidants supplementation on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sex Med Rev* 2022;10(4):754–763. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2022.01.002>.
30. Miyazawa T, Burdeos GC, Itaya M, Nakagawa K, Miyazawa T. Vitamin E: regulatory redox interactions. *IUBMB Life* 2019;71(4):430–441. <https://doi.org/10.1002/iub.2008>
31. Wang X, Quinn PJ. Vitamin E and its function in membranes. *Prog Lipid Res* 1999;38(4):309–336. [https://doi.org/10.1016/s0163-7827\(99\)00008-9](https://doi.org/10.1016/s0163-7827(99)00008-9)
32. Torres-Arce E, Vizmanos B, Babio N, Márquez-Sandoval F, Salas-Huetos A. Dietary antioxidants in the treatment of male infertility: counteracting oxidative stress. *Biology (Basel)* 2021;10(3):241. <https://doi.org/10.3390/biology10030241>
33. Meles DK, Rachmawati K, Hamid IS, Mustofa I, Wurlina W, Suwasanti N, et al. α-Tocopherol prevents sperm apoptosis and necrosis in rats exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Vet Med Int* 2022;2022:3685686. <https://doi.org/10.1155/2022/3685686>
34. Ener K, Aldemir M, Isik E, Okulu E, Özcan MF, Uğurlu M, et al. The impact of vitamin E supplementation on semen parameters and pregnancy rates after varicocelectomy: a randomised controlled study. *Andrologia* 2016;48(7):829–834.
35. Ahsan U, Kamran Z, Raza I, Ahmad S, Babar W, Riaz MH, et al. Role of selenium in male reproduction – a review. *Anim Reprod Sci* 2014;146:55–62. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2014.01.009>
36. Bagheri H, Salajegheh A, Javadi A, Amini P, Shekarchi B, Shabeeb D, et al. Radioprotective effects of zinc and selenium on mice spermatogenesis. *J Biomed Phys Eng* 2020;10(6):707–712. <https://doi.org/10.31661/jbpe.v0i.0.957>
37. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol* 2005;184:455–465. <https://doi.org/10.1677/joe.1.05971>
38. Alahmar AT. The effect of selenium therapy on semen parameters, antioxidant capacity, and sperm DNA fragmentation in men with idiopathic oligoasthenoteratospermia. *Biol Trace Elem Res* 2023;201(12):5671–5676. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03638-8>
39. Buhling K, Schumacher A, Eulenburg CZ, Laakmann E. Influence of oral vitamin and mineral supplementation on male infertility: a meta-analysis and systematic review. *Reprod Biomed Online* 2019;39(2):269–279. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.03.099>
40. Allouche-Fitoussi D, Breitbart H. The role of zinc in male fertility. *Int J Mol Sci* 2020;21(20):7796. <https://doi.org/10.3390/ijms21207796>
41. Beigi Harchegani A, Dahan H, Tahmasbpour E, Bakhtiari Kaboutaraki H, Shahriari A. Effects of zinc deficiency on impaired spermatogenesis and male infertility: the role of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Hum Fertil (Camb)* 2020;23(1):5–16. <https://doi.org/10.1080/14647273.2018.1494390>
42. Fitoussi DA, Breitbart H. The role of zinc in male fertility. *Int J Mol Sci* 2020;21(20):7796. <https://doi.org/10.3390/ijms21207796>
43. Ebisch IM, Thomas CM, Peters WH, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007;13(2):163–174. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml054>
44. Durazzo A, Lucarini M, Nazhand A. The nutraceutical value of carnitine and its use in dietary supplements. *Molecules* 2020;25(9):2127. <https://doi.org/10.3390/molecules25092127>
45. Virmani MA, Cirulli M. The role of l-carnitine in mitochondria, prevention of metabolic inflexibility and disease initiation. *Int J Mol Sci* 2022;23(5):2717. <https://doi.org/10.3390/ijms23052717>
46. Mongioi L, Calogero AE, Vicari E. The role of carnitine in male infertility. *Andrology* 2016;4:800–807. <https://doi.org/10.1111/andr.12191>
47. Petrillo T, Battipaglia C, Virmani MA, Genazzani AR, Genazzani AD. Neuroendocrine effects of carnitines on reproductive impairments. *Int J Mol Sci* 2021;22(19):10781. <https://doi.org/10.3390/ijms221910781>
48. Iftikhar A, Akhtar MF, Saleem A, Riaz A, Zehravi M, Rahman MH, et al. Comparative potential of zinc sulfate, L-carnitine, lycopene, and coenzyme Q10 on cadmium-induced male infertility. *Int J Endocrinol* 2022;2022:6266613. <https://doi.org/10.1155/2022/6266613>
49. Wei G, Zhou Z, Cui Y, Huang Y, Wan Z, Che X, et al. A meta-analysis of the efficacy of L-carnitine/L-acetyl-carnitine or N-acetyl-cysteine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Am J Mens Health* 2021;15(2):15579883211011371. <https://doi.org/10.1177/15579883211011371>
50. Chen JQ, Li YS, Li ZJ, Lu HX, Zhu PQ, Li CM. Dietary l-arginine supplementation improves semen quality and libido of boars under high ambient temperature. *Animal* 2018;12(8):1611–1620. <https://doi.org/10.1017/S1751731117003147>
51. Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, Bazer FW, Rhoads JM. Role of L-arginine in nitric oxide synthesis and health in humans. *Adv Exp Med Biol* 2021;1332:167–87. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-74180-8\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-030-74180-8_10)
52. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 2):445–75. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01624.x>
53. El-Khadragy M, Al-Megrin WA, AlSadhan NA, Metwally DM, El-Hennamny RE, Salem FEH, et al. Impact of coenzyme Q10 administration on lead acetate-induced testicular damage in rats. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:4981386. <https://doi.org/10.1155/2020/4981386>
54. Akhigbe TM, Fidelis FB, Adekunle AO, et al. Does coenzyme Q10 improve semen quality and circulating testosterone level? a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2025;15:1497930. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1497930>
55. Li X, Zeng YM, Luo YD, et al. Effects of folic acid and folic acid plus zinc supplements on the sperm characteristics and pregnancy outcomes of infertile men: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon* 2023;9(7):e18224. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18224>
56. Huang WJ, Lu XL, Li JT, Zhang JM. Effects of folic acid on oligozoospermia with MTHFR polymorphisms in term of seminal parameters, DNA fragmentation, and live birth rate: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Andrology* 2020;8(1):110–6. <https://doi.org/10.1111/andr.12652>
57. Raigani M, Yaghmaei B, Amirjananti N, Lakpour N, Akhondi MM, Zeraati H, et al. The micronutrient supplements, zinc sulphate and folic acid, did not ameliorate sperm functional parameters in oligoasthenoterozoospermic men. *Andrologia* 2014;46:956–62. <https://doi.org/10.1111/and.12180>
58. Irani M, Amirian M, Sadeghi R, Lez JL, Latifnejad Roudsari R. 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. *Urol J* 2017;14:4069–78.
59. Oluwole DT, Ajayi AF. Vitamin D3, cholecalciferol via its hydroxylmetabolites, receptors and metabolizing enzymes modulates male reproductive functions. *Life Sci* 2025;373:123680. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123680>
60. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl* 2005;26(3):349–353. <https://doi.org/10.2164/jandrol.04146>
61. Gomez-Cabrera MC, Salvador-Pascual A, Cabo H, Ferrando B, Viña J. Redox modulation of mitochondrial biogenesis in exercise. Does antioxidant supplementation blunt the benefits of exercise training? *Free Radic Biol Med* 2015;86:37–46.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.006>
62. Menezo YJ, Hazout A, Panteix G, Robert F, Rollet J, Cohen-Bacrie P et al. Antioxidants to reduce sperm DNA fragmentation: an unexpected adverse effect. *Reprod Biomed Online* 2007;14(4):418-421. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60887-5](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60887-5)
63. Ristow M, Schmeisser K. Mitohormesis: promoting health and lifespan by increased levels of reactive oxygen species (ROS). *Dose Response* 2014;12(2):288-341. <https://doi.org/10.2203/dose-response.13-035>
64. Lipovac M, Bodner F, Imhof M, Chedraui P. Comparison of the effect of a combination of eight micronutrients versus a standard mono preparation on sperm parameters. *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14(1):84. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0219-0>
65. Ardestani Zadeh A, Arab D, Kia NS, Heshmati S, Amirkhalili SN. The role of vitamin e - selenium - folic acid supplementation in improving sperm parameters after varicocelectomy: a randomized clinical trial. *Urol J* 2019;16(5):495-500. <https://doi.org/10.22037/uj.v0i.4653>
66. Nematollahi-Mahani SN, Azizollahi GH, Baneshi MR, et al. Effect of folic acid and zinc sulphate on endocrine parameters and seminal antioxidant level after varicocelectomy. *Andrologia* 2014;46(3):240-5. <https://doi.org/10.1111/and.12067>
67. Dimitriadis F, Borgmann H, Struck JP, Salem J, Kuru TH. Antioxidant supplementation on male fertility – a systematic review. *Antioxidants* 2023;12(4):836. <https://doi.org/10.3390/antiox12040836>
68. Калинина С.Н., Старцев В.Ю., Выдрин П.С., и др. Лечение и профилактика репродуктивных нарушений, окислительного стресса при мужском идиопатическом бесплодии. *Фармакология и Фармакотерапия* 2020;2:72-80. [Kalinina S.N., Startsev V.Y., Vydrin P.S., Zamyatnin S.A., Gonchar I.S. Treatment and prevention of reproductive disorders, oxidative stress in male idiopathic infertility. *Farmakologiya & Farmakoterapiya = Pharmacology & Pharmacotherapy* 2020;2:72-80. (In Russian)]. [https://doi.org/10.46393/2713-2129\\_2020\\_72-80](https://doi.org/10.46393/2713-2129_2020_72-80)
69. Bachmann HU, Hoffmann A. Interaction of food supplement L-carnitine with oral anticoagulant acenocoumarol. *Swiss Med Wkly* 2004;134(25-26):385. <https://doi.org/10.4414/smw.2004.10631>
70. Raji T, Raji K. Association between fatigue, peripheral serotonin, and L-carnitine in hypothyroidism and in chronic fatigue syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;5;15:1358404. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1358404>
71. Coenzyme Q10 Interactions. URL: <https://www.drugs.com/drug-interactions/ubiquinone,coenzyme-q10.html>
72. L-Arginine Interactions. URL: <https://www.drugs.com/drug-interactions/arginine,l-arginine.html>

## Сведения об авторах:

Филиппова О.В. – д.м.н., профессор кафедры промышленной фармации Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 461772, <https://orcid.org/0000-0001-9470-6335>

Леонова М.В. – д.м.н., проф., член-корр. РАЕН, Член Межрегиональной общественной организации Ассоциации клинических фармакологов (Московское отделение); Москва, Россия; РИНЦ Author ID 663398, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

## Вклад авторов:

Филиппова О.В. – поиск и анализ литературных данных, написание и редактирование текста статьи, 50%  
Леонова М.В. – поиск и анализ литературных данных, написание и редактирование текста статьи, 50%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Статья подготовлена при финансовой поддержке ООО «СЭЛВИМ».

**Статья поступила:** 17.04.25

**Результаты рецензирования:** 28.06.25

**Исправления получены:** 30.07.25

**Принята к публикации:** 05.08.25

## Information about authors:

Filippova O.V. – Dr. Sci., Professor, Chair of Industrial Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russia; RCSI Author ID 461772, <https://orcid.org/0000-0001-9470-6335>

Leonova M.V. – Dr. Sci., professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Member of the Interregional Public Organisation Association of Clinical Pharmacologists (Moscow Branch); Moscow, Russia; RCSI Author ID 663398, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

## Authors' contributions:

Filippova O.V. – literature search and analysis, writing and editing text of the article, 50%  
Leonova M.V. – literature search and analysis, writing and editing text of the article, 50%

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

**Financing.** The article was prepared with the financial support of SELVIM LLC.

**Received:** 17.04.25

**Peer review:** 28.06.25

**Corrections received:** 30.07.25

**Accepted for publication:** 05.08.25

VIRFERTIL ACTIVE

# ВИРФЕРТИЛ АКТИВ

АНТИОКСИДАНТНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ МУЖЧИН

С УСИЛЕННОЙ ФОРМУЛОЙ

МОЖЕТ ПРИМЕНЯТЬСЯ В КАЧЕСТВЕ

ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ИСТОЧНИКА

АНТИОКСИДАНТОВ, ВИТАМИНОВ,

МИКРОЭЛЕМЕНТОВ, АМИНОКИСЛОТ<sup>1</sup>

МОЖЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ В СОСТАВЕ

КОМПЛЕКСНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ

НА ЭТАПЕ ПОДГОТОВКИ К ПРОГРАММАМ ВРТ

(ВКЛЮЧАЯ ЭКО И ИКСИ)<sup>1,2,6</sup>

ОПТИМАЛЬНО НАЧИНАТЬ КУРС ЗА 3 МЕСЯЦА

ДО ПРЕДПОЛАГАЕМОГО ЗАЧАТИЯ

И ПРОДОЛЖАТЬ ЕГО ДО НАСТУПЛЕНИЯ

БЕРЕМЕННОСТИ<sup>1-5</sup>



60 КАПСУЛ  
1 КАПСУЛА В ДЕНЬ



УДОБНАЯ ЭКОНОМИЧНАЯ  
УПАКОВКА НА 2 МЕСЯЦА

1. Инструкция по применению Вирфертил Актив. 2. Смитс Р.М., Маккензи-Проктор Р., Яздани А. и др. Антиоксиданты при мужском бесплодии. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 3(3): CD007411. 3. де Линны В., Смитс Р.М., Маккензи-Проктор Р. и др. Антиоксиданты при мужской субфертильности. Cochrane Database Syst Rev. 2022; 5(5): CD007411. 4. Ахмади С., Башири Р., Гадири-Анари А., Наджарзаде А., Научно обоснованный обзор. Добавки антиоксидантов и показатели семенной жидкости. Int J Reprod BioMed 2016; 14(12): 729-736. 5. Димитриадис, Ф.; Боргманн, Х.; Страк, Дж.; Салем, Дж.; Куру, ТХ. Антиоксидантные добавки на мужскую fertilité – систематический обзор. Антиоксиданты 2023, 12, 836. <https://doi.org/10.3390/antiox12040836>. 6. Маджзуб А., Агарвал А. Систематический обзор типов и доз антиоксидантов при мужском бесплодии: преимущества для параметров спермы, улучшенной функции сперматозоидов, вспомогательной репродукции и частоты живорождений. Agrav J Urol. 2018;160(1):113-124.

СоGР № RU.77.99.88.003.R.002597.09.25 от 22.09.2025. ООО «Сэлвим», 123290, г. Москва, 1-й Магистральный тупик, дом 5А, ком. 91.  
Тел. 8 800 707 7181. salvim.ru. E-mail: info@salvim.ru

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ!