

Эффективность комплекса цинка аргинил-глицинат при лечении мужского бесплодия в экспериментальных и клинических исследованиях

© М.А. РЫБАЛОВ¹, С.Ю. БОРОВЕЦ¹, С.Х. АЛЬ-ШУКРИ¹, Т.Г. БОРОВСКАЯ², А.В. ВЫЧУЖАНИНА², С.И. КАМАЛОВА², В.А. АПРЯТИНА³

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Минобрнауки России, Томск, Россия;

³АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить эффективность ректального введения исследуемого вещества цинка аргинил-глицината дигидрохлорид (ЦАГ) в дозе 16 мг на 1 кг массы тела в экспериментальной модели мужской инфертильности (патозооспермии) и сравнить полученные результаты с имеющимися в настоящее время данными клинических исследований.

Материал и методы. В исследовании использованы 30 аутбредных крыс-самцов линии Wistar половозрелого возраста (11 нед), распределенных в три группы. В 1-ю группу (фон) включены интактные животные, во 2-ю группу (контроль) — крысы, получавшие свечи без действующего вещества (плацебо), в 3-ю группу (опытную) — животные, которым вводили ЦАГ в дозе 16 мг на 1 кг массы тела. Исследуемые вещества вводили ректально, в виде желатиновых свечей, один раз в день ежедневно в течение 5 дней до и 5 дней после введения этопозида (доза 30 мг на 1 кг массы тела), моделирующего патологию (для групп 2 и 3). Через сутки после последнего введения определяли показатели, характеризующие морфофункциональное состояние мужских половых клеток.

Результаты. Выявлена фармакологическая активность ЦАГ в эксперименте при олигозооспермии, астенозооспермии и тератозооспермии, которая характеризовалась высокой степенью выраженности; различия статистически значимы по сравнению с показателями в 1-й и 2-й группах.

Выводы. Полученные экспериментальные данные о действии цинка аргинил-глицината дигидрохлорид соответствуют результатам клинических исследований лекарственного препарата простатинен АЦ. Одним из действующих веществ этого препарата является исследуемый комплекс, эффективность его доказана в условиях реальной клинической практики при лечении больных с хроническим простатитом и нарушенной фертильностью, что позволяет рекомендовать использование данного вещества в андрологической практике в составе комбинированных лекарственных средств для лечения различных видов патозооспермии.

Ключевые слова: цинка аргинил-глицината дигидрохлорид, мужское бесплодие, модель патозооспермии, нарушение фертильности, экспериментальное исследование.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рыбалов М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8951-5315>; eLibrary SPIN: 4498-7970; e-mail: maxrybalov@mail.ru

Боровец С.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-2162-6291>; eLibrary SPIN: 2482-0230

Аль-Шукри С.Х. — <https://orcid.org/0000-0002-4857-0542>; eLibrary SPIN: 2041-8837

Боровская Т.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-0651-4841>

Вычужанина А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6151-0985>

Камалова С.И. — <https://orcid.org/0000-0001-6403-7193>

Апратина В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9819-6835>; eLibrary SPIN: 9017-3783

Автор, ответственный за переписку: Рыбалов М.А. — e-mail: maxrybalov@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Рыбалов М.А., Боровец С.Ю., Аль-Шукри С.Х., Боровская Т.Г., Вычужанина А.В., Камалова С.И., Апратина В.А. Эффективность комплекса цинка аргинил-глицинат при лечении мужского бесплодия в экспериментальных и клинических исследованиях. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):136–141. <https://doi.org/10.17116/repro202228011136>

The efficacy of arginyl-glycinate zinc complex in the treatment of male infertility in experimental and clinical studies

© М.А. RYBALOV¹, S.YU. BOROVETS¹, S.KH. AL-SHUKRI¹, T.G. BOROVSKAYA², A.V. VYCHUZHANINA², S.I. KAMALOVA², V.A. APRYATINA³

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia;

³St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Objective. To evaluate the effectiveness of rectal administration of zinc arginyl glycinate dihydrochloride (ZAG) at a dose of 16 mg/kg in an experimental model of male infertility (pathozoospermia) and compare the results obtained with the currently available data from clinical trials.

Material and methods. The study used 30 outbred male Wistar rats, sexually mature (11 weeks), divided into 3 groups. The experimental group was injected with ZAG at a dose of 16 mg/kg, the background group consisted of intact animals, the control group received suppositories that did not contain an active substance (placebo). The test substances were administered rectally in the form of gelatin suppositories once a day, every day for 5 days before and 5 days after the administration of the etoposide (30 mg/kg) that simulates the pathology. A day after the last injection, indicators characterizing the morphofunctional state of male germ cells were determined.

Results. The pharmacological activity of the ZAG preparation was revealed in the experiment with oligo-, astheno- and teratozoospermia, which was characterized by a high degree of effect, the differences were statistically significant compared with the background and control groups.

Conclusions. The obtained experimental data on ZAG activity correspond to the results of clinical studies of the drug Prostatilen AC, one of the active substances of which is the investigated complex, which has proven its effectiveness in real clinical practice in the treatment of patients with chronic prostatitis and impaired fertility, what makes it possible to recommend the use of this substance in andrological practice as part of combined drugs for the treatment of various types of pathospermia.

Keywords: zinc arginyl glycinate, male infertility, pathozoospermia model, impaired fertility, experimental study.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Rybalov M.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8951-5315>; eLibrary SPIN: 4498-7970; e-mail: maxrybalov@mail.ru

Borovets C.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-2162-6291>; eLibrary SPIN: 2482-0230

Al-Shukri S.Kh. — <https://orcid.org/0000-0002-4857-0542>; eLibrary SPIN: 2041-8837

Borovskaya T.G. — <https://orcid.org/0000-0002-0651-4841>

Vychuzhanina A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6151-0985>

Kamalova S.I. — <https://orcid.org/0000-0001-6403-7193>

Apryatina V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9819-6835>; eLibrary SPIN: 9017-3783

Corresponding author: Rybalov M.A. — e-mail: maxrybalov@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Rybalov MA, Borovets SYu, Al-Shukri SKh, Borovskaya TG, Vychuzhanina AV, Kamalova SI, Apryatina VA. The efficacy of arginyl-glycinate zinc complex in the treatment of male infertility in experimental and clinical studies. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2022;28(1):136–141. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro202228011136>

ВВЕДЕНИЕ

Лечебные свойства цинка известны еще со времен Древнего Египта, где цинковую мазь использовали при лечении ран. Парацельс упоминал о медицинском применении цинка в своем труде *Liber Mineralicum II*. В настоящее время обнаружено более 300 ферментов, содержащих цинк, которые обеспечивают различные физиологические процессы [1]. Высока роль цинка в поддержании репродуктивной функции [2]. Ионы цинка начинают проникать в сперматозоиды на завершающих этапах сперматогенеза. Дополнительно цинк поступает в сперматозоид при эякуляции. Цинк, связанный с липопротеинами, содержится в мембранах сперматозоидов, выполняя мембраностабилизирующую функцию. Цинк принимает участие в антиоксидантной защите организма. В исследовании J. Wu и соавт. *in vitro* после обработки спермы раствором перекиси водорода отмечено снижение подвижности и жизнеспособности сперматозоидов, а также выявлена фрагментация ДНК сперматозоидов (ФДНКС). Добавление цинка существенно снижало степень выраженности данных изменений, что доказывает его защитный эффект при окислительном стрессе [3].

В исследовании Н.А. Guidobaldi и соавт. экспериментальным путем доказана роль цинка в обес-

печении хеморепульсии, сделано предположение, что градиент концентрации цинка — важный фактор, который указывает вектор движения сперматозоидов (из зоны большей концентрации цинка в область меньшей), хотя данная гипотеза пока не подтверждена [4].

А.Е. Оми и соавт. провели исследование, в которое включены 45 пациентов с астенозооспермией. Пациенты рандомизированы на четыре группы; пациенты первой группы получали препараты цинка, второй — цинк и витамин Е, третьей — цинк, а также витамины Е и С в течение 3 мес, четвертая группа была контрольной. Показано, что терапия цинком и его комбинациями способствовала снижению окислительного стресса, апоптоза сперматозоидов и степени ФДНКС [5].

Ф. Giacone и соавт. в исследовании с включением 24 пациентов, которые принимали комбинированный препарат, содержащий цинк, D-аспаргиновую кислоту и коэнзим Q10, отметили статистически значимое повышение подвижности сперматозоидов, но не выявили снижения уровня ФДНКС [6].

Информации о влиянии аргинина и глицина на мужскую репродуктивную функцию значительно меньше. Применение аргинина усиливает функцию многих систем человеческого организма, в том чис-

ле репродуктивной [7]. Кроме того, аргинин обладает антиоксидантными свойствами [8].

Аргинин способствует синтезу оксида азота, который, в свою очередь, активирует выработку цГМФ, а цГМФ-протеинкиназа G стимулирует подвижность сперматозоидов [9]. S. Natakauma и соавт. выявили наличие в сперме трофинин-связывающего пептида GWRQ, состоящего из глицина, триптофана, аргинина и глютаминовой кислоты. Трофинин обеспечивает адгезию апикальных клеток в начальной стадии имплантации человеческого эмбриона. Авторами данного исследования выявлено положительное влияние трофинин-связывающего пептида на подвижность сперматозоидов [10]. Глицин, так же как цинк и аргинин, обладает антиоксидантными свойствами [11, 12].

Для реализации лечебных эффектов цинка, глицина и аргинина разработан комплекс цинка аргинил-глицината дигидрохлорид (ЦАГ) — $C_8H_{17}N_5O_4Zn \times 2HCl$, представляющий собой хелатное соединение цинка, аргинина и глицина.

Включение в состав помимо регуляторных пептидов предстательной железы композиции субстанции в виде хелатного соединения ЦАГ (180 мг) позволило разработать препарат простатилен АЦ на основе препарата простатилен и расширить область применения данного лекарственного средства, используя его для лечения больных хроническим абактериальным простатитом с нарушением репродуктивной функции. Доклинические исследования простатилена АЦ продемонстрировали позитивные результаты [13]. Положительные результаты подтверждены и на уровне клинических исследований [14–18].

Цель исследования — оценить эффективность ректального введения ЦАГ в дозе 16 мг на 1 кг массы тела в экспериментальной модели мужской infertility (патозооспермии) и сравнить полученные результаты с имеющимися в настоящее время данными клинических исследований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использованы 30 аутбредных крыс-самцов линии Wistar половозрелого возраста (11 нед). Характеристика экспериментальных групп представлена в **таблице**. В каждой из 3 групп находилось по 10 крыс. В 1-ю группу (фон) включены интактные животные, во 2-ю группу (контроль) — кры-

сы, получавшие свечи без действующего вещества (плацебо), в 3-ю группу (опытную) — животные, которым вводили ЦАГ в дозе 16 мг на 1 кг массы тела в пересчете на цинка аргинил-глицинат (аргинина 8,8 мг на 1 кг массы тела и цинка 3,3 мг на 1 кг массы тела). Дозы рассчитывали с учетом массы тела животных. Вводимый объем не превышал 0,5 мл. Исследуемые вещества вводили ректально, в виде желатиновых свечей, один раз в день ежедневно в течение 5 дней до и 5 дней после введения вещества, моделирующего патологию. Для формирования экспериментального мужского бесплодия в модели патозооспермии крысам-самцам из 2-й и 3-й групп однократно вводили противоопухолевый препарат этопозид (этопозид-тева, Teva, Израиль) внутривенно в максимально переносимой дозе 30 мг на 1 кг массы тела. Изучение степени выраженности патозооспермии в семенниках крыс-самцов проводили через 6 сут после введения цитостатического препарата.

Морфологическая и функциональная оценка состояния сперматозоидов

Через сутки после последнего введения определяли показатели, характеризующие морфофункциональное состояние мужских половых клеток:

- общее количество сперматозоидов (ОКС);
- процент подвижных форм (ППФ);
- процент дегенеративных (патологических) форм (ПДФ).

Для подсчета ОКС гомогенизировали один из двух эпидидимисов в 2 мл физраствора, проводили разведение 1:20 и в 20 больших квадратах камеры Горяева подсчитывали количество сперматозоидов (аналогично лейкоцитам). Итоговый подсчет производили по формуле:

$$X = a/2 \times 1 \text{ млн} (\times 10^6), \quad (1)$$

где: a — число сперматозоидов, подсчитанное в 20 больших квадратах камеры Горяева.

Для подсчета процента ППФ второй эпидидимис надрезали продольно и помещали в достаточное количество (5 мл) теплого (37°C) 0,9% раствора натрия хлорида. Каплю полученной клеточной взвеси помещали на теплое предметное стекло и под микроскопом «Микмед-6» (ОАО «Ломо», увеличение $\times 600$) в 5 полях зрения (не менее 20 клеток в каждом) подсчитывали количество подвижных (ПС) и неподвижных сперматозоидов (НС):

$$\text{ППФ} = \text{ПС} / (\text{ПС} + \text{НС}) \times 100\%. \quad (2)$$

Экспериментальные группы животных и их характеристика

Experimental groups of animals and their characteristics

Группа	Количество животных	Масса тела, г	Средство, моделирующее патозооспермию	Исследуемое вещество
1-я группа (фон)	10	280,20±10,44	—	—
2-я группа (контроль)	10	258,63±6,87	Этопозид 30 мг/кг	Плацебо
3-я группа (опытная)	10	282,00±12,64	однократно на 6-й день эксперимента	ЦАГ 16 мг/кг

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Количество дегенеративных (ДС) и нормальных форм сперматозоидов (НормС) подсчитывали под микроскопом «Микмед-6» (ОАО «Ломо», увеличение ×600) в 5 полях зрения (не менее 20 клеток в каждом). Затем определяли процент дегенеративных форм сперматозоидов:

$$ПДФ = \frac{ДС}{ДС + НормС} \times 100\%. \quad (3)$$

Статистическая обработка данных

Обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica. Для представления количественных показателей в таблицах вычисляли среднее значение (*M*) и стандартную ошибку среднего (*m*), на **рис. 1, 2** данные представлены как *M* и стандартное отклонение (σ). Межгрупповое сравнение данных проводили с помощью непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние исследуемого вещества на морфофункциональное состояние гонад в условиях модели мужского бесплодия показано на **рис. 1, 2**. Введение этопозида вызывало статистически значимое снижение общего количества половых клеток, приходящихся на придаток семенника, по сравнению с фоновыми значениями. Их число снижалось до 65,8% от уровня фона, что свидетельствует о том, что в эксперименте воспроизведена модель олигозооспермии.

Общее количество половых клеток, приходящихся на хвостовую часть придатка семенника, в опытной группе животных оказалось статистически значимо в 2 раза выше контрольных значений и практически не отличалось от фона (**рис. 1**).

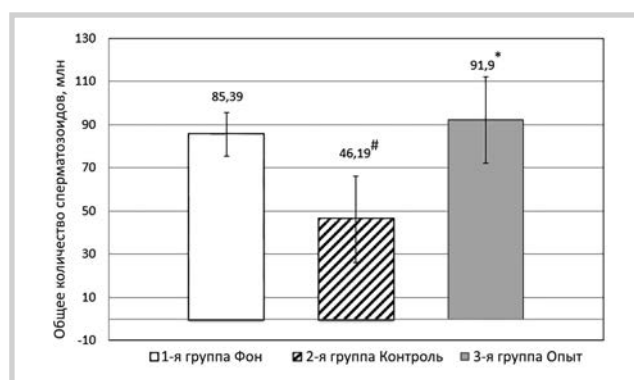


Рис. 1. Влияние цинка аргинил-глицината дигидрохлорида на общее количество сперматозоидов (ОКС).

Данные представлены в виде $M \pm \sigma$. [#] — различия статистически значимые по сравнению с фоном ($p \leq 0,01$); * — различия статистически значимые по сравнению с контролем ($p \leq 0,01$).

Fig. 1. Influence of the ZAG on the total sperm count ($M \pm \sigma$)

[#] — differences are statistically significant when compared with the background ($p \leq 0.01$); * — the differences are statistically significant when compared with the control ($p \leq 0.01$).

Введение этопозида приводило к статистически значимому снижению количества подвижных сперматозоидов. Их число сокращалось до 69,4% от фона, что свидетельствует о том, что в эксперименте воспроизведена модель астенозооспермии. У животных опытной группы ППФ сперматозоидов возрастал и статистически значимо превышал на 64% контрольные значения, при этом статистически значимо не отличаясь от фона (**рис. 2**).

Введение этопозида приводило к статистически значимому возрастанию на 54% от фоновых значений количества дегенеративных (патологических) форм сперматозоидов. Полученные данные свидетельствуют о том, что в эксперименте воспроизведена модель тератозооспермии. У животных опытной группы ПДФ статистически значимо снижался в 2 раза по сравнению с контролем.

Таким образом, при изучении эффективности тестируемого соединения в модели патозооспермии (олиго-, астено- и тератозооспермии) установлено, что ЦАГ обладает фармакологической активностью в отношении всех трех видов патозоспермии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Доклиническое исследование эффективности комплекса ЦАГ в модели патозооспермии (олигозооспермии, астенозооспермии, тератозооспермии) выявило высокую степень выраженности фармакологической активности тестируемого соединения. Различия были статистически значимыми по сравнению с показателями в контрольных группах. Эти данные дополняют

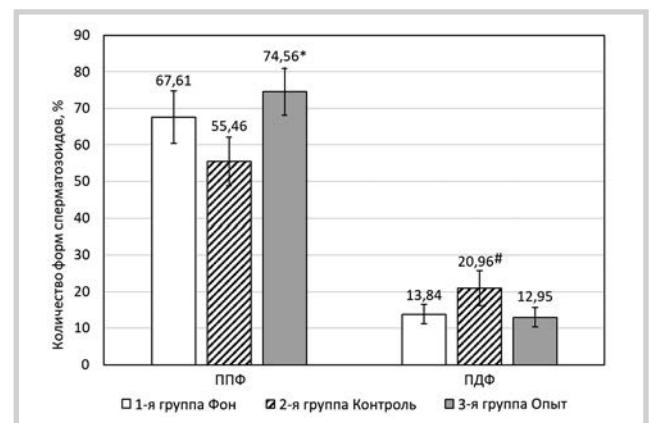


Рис. 2. Влияние цинка аргинил-глицината дигидрохлорида на процент подвижных форм (ППФ) и процент дегенеративных (патологических) форм (ПДФ).

Данные представлены в виде $M \pm \sigma$. [#] — различия статистически значимые по сравнению с фоном ($p \leq 0,01$); * — различия статистически значимые по сравнению с контролем ($p \leq 0,01$).

Fig. 2. Influence of the ZAG on the percentage of mobile forms and the percentage of degenerative (pathological) forms ($M \pm \sigma$).

[#] — differences are statistically significant when compared with the background ($p \leq 0.01$); * — the differences are statistically significant when compared with the control ($p \leq 0.01$).

полученные ранее сведения о том, что эффективность лекарственного препарата простатилена АЦ доказана в эксперименте у животных и в клинической практике.

В 2012 г. опубликованы результаты исследования эффективности препарата простатилена АЦ в лечении экспериментального простатита у крыс [13]. Препарат в дозе 190 мг на 1 кг массы тела животного вводили через 28 дней от момента инициации воспаления в течение 30 дней в расплавленном виде с помощью атравматического зонда. В данном исследовании продемонстрировано, что противовоспалительный эффект препарата простатилена АЦ превышал лечебный эффект препаратов, содержащих только регуляторные пептиды. Простатилена АЦ оказывал выраженное органотропное противовоспалительное действие, проявляющееся в уменьшении массы простаты, снижении содержания белка в моче, активности кислой фосфатазы, концентрации церулоплазмينا и С-реактивного белка в сыворотке крови.

Данные, полученные экспериментально на животных, находятся в согласии с результатами клинических исследований лекарственного препарата простатилена АЦ, проведенных в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга и Москвы, доказана его эффективность в условиях реальной клинической практики при ведении пациентов с хроническим простатитом и нарушенной фертильностью [14–16].

Результаты исследования, проведенного О.Б. Жуковым и соавт., продемонстрировали, что дополнительное влияние цинка аргинил-глицината увеличивает число прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов и их морфологически нормальных форм, а также способствует выраженному снижению уровня антиспермальных антител и ФДНКС в эякуляте [16]. Прием препарата простатилена АЦ по сравнению с применением комплекса аргинин-цинк в течение 20 дней у пациентов с бесплодием более эффективно улучшал показатели эякулята: увеличивал подвижность сперматозоидов, их морфологию, снижал уровень ФДНКС и уровень окислительного стресса [17]. Через 5 дней после окончания терапии доля прогрессивно-подвижных сперматозоидов увеличилась по сравнению с исходным уровнем на 62% у пациентов с хроническим абактериальным простатитом, получавших простатилена АЦ ($p < 0,001$), и всего на 10% у пациентов, принимавших аргинин-цинк. После приема простатилена АЦ более значительно, чем после приема комплекса аргинин-цинк, уменьшились содержание активных форм кислорода в эякуляте ($p < 0,001$) и степень ФДНКС ($p < 0,001$) [17].

В многоцентровом клиническом исследовании прием простатилена АЦ 98 мужчинами в возрасте 25–45 лет с верифицированным диагнозом хронического абактериального простатита и наличием связанных с ним нарушений репродуктивной функции приводил к уменьшению содержания антиспермальных антител в эякуляте [14]. Полученные результаты имеют большое практическое значение, поскольку избыточ-

ное содержание антиспермальных антител в эякуляте является лабораторным признаком аутоиммунного мужского бесплодия. В другом исследовании, проведенном на кафедре урологии ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, 25 больных хроническим абактериальным простатитом, обратившихся по поводу замершей на ранних сроках беременности у супруги (половой партнерши), получали простатилена АЦ ежедневно в виде ректальных свечей, на курс 10 свечей, с проведением повторного курса через 20 дней [15]. Результаты исследования позволили сделать вывод, что простатилена АЦ при лечении больных хроническим абактериальным простатитом способствует улучшению фертильных свойств эякулята, нормализации ФДНКС со стойким положительным эффектом в течение 2 мес после курса проведенной терапии и может быть рекомендован для подготовки к процедурам искусственного оплодотворения.

Таким образом, полученные экспериментальные данные, дополняя имеющиеся на сегодняшний день клинические результаты, показывают, что применение препарата простатилена АЦ для коррекции патозооспермии у пациентов с хроническим простатитом является патогенетически обоснованным и клинически эффективным [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доклиническое исследование эффективности одного из активных компонентов препарата простатилена АЦ — хелатного комплекса цинка аргинил-глицината дигидрохлорид — в модели патозооспермии, вызванной введением этопозида, выявило фармакологическую активность тестируемого соединения при олигозооспермии, астенозооспермии и тератозооспермии. Фармакологическая активность этого соединения характеризовалась высокой степенью выраженности по сравнению с контролем. Полученные экспериментальные данные соответствуют результатам ранее проведенных клинических исследований лекарственного препарата простатилена АЦ, эффективность которого доказана в условиях реальной клинической практики при лечении больных с хроническим простатитом и нарушенной фертильностью.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Аль-Шукри С.Х., Боровская Т.Г.

Сбор и обработка материала — Боровская Т.Г., Вычужанина А.В., Камалова С.И.

Статистический анализ данных — Боровская Т.Г., Камалова С.И.

Написание текста — Рыбалов М.А.

Редактирование — Боровец С.Ю., Апрятина В.А.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiological Reviews*. 1993;73(1):79-118. <https://doi.org/10.1152/physrev.1993.73.1.79>
- Kerns K, Zigo M, Sutovsky P. Zinc: a necessary ion for mammalian sperm fertilization competency. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(12):4097. <https://doi.org/10.3390/ijms19124097>
- Wu J, Wu S, Xie Y, Wang Z, Wu R, Cai J, Luo X, Huang S, You L. Zinc protects sperm from being damaged by reactive oxygen species in assisted reproduction techniques. *Reproductive Biomedicine Online*. 2015;30(4):334-339. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.12.008>
- Guidobaldi HA, Cubilla M, Moreno A, Molino MV, Bahamondes L, Giojalas LC. Sperm chemorepulsion, a supplementary mechanism to regulate fertilization. *Human Reproduction*. 2017;32(8):1560-1573. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex232>
- Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO, Anim JT, Oriowo MA, Mathew TC. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Medical Principles and Practice*. 2008;17(2):108-116. <https://doi.org/10.1159/000112963>
- Giacone F, Condorelli RA, Mongioi LM, Bullara V, La Vignera S, Calogero AE. *In vitro* effects of zinc, D-aspartic acid, and coenzyme-Q10 on sperm function. *Endocrine*. 2017;56(2):408-415. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1013-7>
- Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Rhoads JM, Satterfield MC, Smith SB, Spencer TE, Yin Y. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids*. 2009;37(1):153-168. <https://doi.org/10.1007/s00726-008-0210-y>
- Öztürk C, Güngör Ş, Ataman MB, Bucak MN, Başpınar N, İli P, İnanç ME. Effects of arginine and trehalose on post-thawed bovine sperm quality. *Acta Veterinaria Hungarica*. 2017;65(3):429-439. <https://doi.org/10.1556/004.2017.040>
- Kobori Y, Suzuki K, Iwahata T, Shin T, Sadaoka Y, Sato R, Nishio K, Yagi H, Arai G, Soh S, Okada H, Strong JM, Rohdewald P. Improvement of seminal quality and sexual function of men with oligoasthenoteratozoospermia syndrome following supplementation with L-arginine and Pycnogenol. *Archivio Italiano di Urologia, Andrologia*. 2015;87(3):190-193. <https://doi.org/10.4081/aiua.2015.3.190>
- Hatakeyama S, Sugihara K, Lee SH, Nadano D, Nakayama J, Ohyama C, Fukuda MN. Enhancement of Human Sperm Motility by Trophinin Binding Peptide. *The Journal of Urology*. 2008;180(2):767-771. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.185>
- Wang Z, Zhang J, Wang L, Li W, Chen L, Li J, Zhao D, Zhang H, Guo X. Glycine mitigates renal oxidative stress by suppressing Nox4 expression in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2018;137(4):387-394. <https://doi.org/10.1016/j.jpshs.2018.08.005>
- Amin FU, Shah SA, Kim MO. Glycine inhibits ethanol-induced oxidative stress, neuroinflammation and apoptotic neurodegeneration in postnatal rat brain. *Neurochemistry International*. 2016;96:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.04.001>
- Саватеева-Любимова Т.Н., Сивак К.В., Малинин В.В. Влияние суппозиторий простатилена АЦ на течение экспериментального простатита. *Урология*. 2012;4:60-62. Savateeva-Lyubimova TN, Sivak KV, Malinin VV. The effect of prostatilen AC suppositories on the course of experimental prostatitis. *Urologiya*. 2012;4:60-62. (In Russ.).
- Аль-Шукри С.Х., Петленко С.В., Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Сорока И.В., Стукань Н.И. Влияние препаратов Простатилена АЦ и Простатилена на уровень антиспермальных антител в эякуляте при лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016;17(1):40-43. Al-Shukri SKh, Petlenko SV, Borovets SYu, Rybalov MA, Soroka IV, Stukan NI. The effect of Prostatilen AC and Prostatilen drugs on the level of antisperm antibodies in the ejaculate in the treatment of patients with chronic abacterial prostatitis and concomitant reproductive disorders. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2016;17(1):40-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-1-40-43>
- Боровец С.Ю., Рыбалов М.А., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х. Влияние препарата Простатилена АЦ на фрагментацию ДНК сперматозоидов при лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции. *Андрология и генитальная хирургия*. 2017;18(3):54-58. Borovets SYu, Rybalov MA, Gorbachev AG, Al-Shukri SKh. The effect of Prostatilen AC on sperm DNA fragmentation in the treatment of patients with chronic abacterial prostatitis and concomitant reproductive function disorders. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2017;18(3):54-58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-3-54-58>
- Жуков О.Б., Евдокимов В.В., Брагина Е.Е. Улучшение качества жизни и морфофункциональных характеристик сперматозоидов у мужчин с хроническим абактериальным простатитом и программы прегравидарной подготовки к отцовству. *Андрология и генитальная хирургия*. 2017;18(1):3-9. Zhukov OB, Evdokimov VV, Bragina EE. Improving the quality of life and morphofunctional characteristics of spermatozoa in men with chronic abacterial prostatitis and programs of pre-pregnancy preparation for fatherhood. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2017;18(1):3-9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-1-102-108>
- Жуков О.Б., Брагина Е.Е., Левина А.В., Евдокимов В.В., Терушкин Р.А., Акрамов М.М., Шахов А.С., Васильев А.Э. Сравнение эффективности препаратов, содержащих комбинацию аргинина и цинка, в лечении мужского бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия*. 2020;21(2):26-35. Zhukov OB, Bragina EE, Levina AV, Evdokimov VV, Terushkin RA, Akramov MM, Shakhov AS, Vasilyev AE. Comparison of the effectiveness of drugs containing a combination of arginine and zinc in the treatment of male infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2020;21(2):26-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2020-21-2-26-35>
- Кузьмин И.В., Боровец С.Ю., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х. Простатический биорегуляторный полипептид простатилена: фармакологические свойства и опыт 30-летнего клинического применения в урологии. *Урологические ведомости*. 2020;10(3):243-258. Kuzmin IV, Borovets SYu, Gorbachev AG, Al-Shukri SKh. Prostatic bioregulatory polypeptide prostatilen: pharmacological properties and experience of 30 years of clinical use in urology. *Urologicheskie vedomosti*. 2020;10(3):243-258. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/uroved42472>

Поступила 24.12.2021

Received 24.12.2021

Принята к печати 29.12.2021

Accepted 29.12.2021